ВЫДАЮЩИЕСЯ ПСИХИАТРЫ XX ВЕКА

Р. А. Беккер, Ю. В. Быков, П. В. Морозов

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Представляем вам серию книг, необходимых как специалистам, так и всем, кто хочет найти себя в нашем сложном противоречивом мире. Это:

- классические монографии и учебники;
- современные работы по психиатрии и психологии;
- учебные пособия по актуальным психологическим дисциплинам;
- популярная и просветительская литература по психологии.

Предлагаемые издания расширят научные горизонты практикующих специалистов, а также познакомят с возможностями психологической науки всех тех, кому интересна данная тематика. Не замыкайтесь в себе, не оставайтесь со своими внутренними проблемами, которые кажутся порой неразрешимыми!

Эти книги позволят вам открыть для себя методы психоанализа, аналитической психологии, гештальт-анализа и каждому выбрать близкое направление, подскажут выход из сложной жизненной ситуации, помогут справиться с тревогой, депрессией, внутриличностными конфликтами и изменить свою жизнь к лучшему.

Наш издательский проект создан для вас.
С радостью представляем новую книгу проекта!

СОЮЗ ОХРАНЫ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ

Треушникова Наталья Валерьевна
Президент Союза охраны психического здоровья

Союз охраны психического здоровья — общественная организация, ставящая своей задачей улучшение психического здоровья россиян, повышение субъективно воспринимаемого качества жизни и рост психологического комфорта для всего населения России.

В рамках своей деятельности Союз поддерживает:

- проекты в области повышения квалификации специалистов, работающих в психиатрии и психологии;
- проекты, способствующие адаптации и повышению качества жизни людей с психологическими и психическими особенностями и направленные на профилактику психических расстройств;
- проекты по изданию и переизданию книг отечественных и зарубежных авторов, близких темам программной деятельности Союза.

Р.А. Беккер, Ю.В. Быков, П.В. Морозов

ВЫДАЮЩИЕСЯ ПСИХИАТРЫ XX ВЕКА

Москва

2019

УДК 159.9
ББК 88
Б42

Дизайн обложки *Екатерины Климентьевой*

Беккер Р.А., Быков Ю.В., Морозов П.В.
Б42 Выдающиеся психиатры XX века. – М.: ИД «Городец», 2019. – 256 с.

В данном издании представлены те исследователи, чьи биографии менее знакомы отечественным психиатрам, хотя их фамилии всегда были на слуху.

Книга адресована в первую очередь молодым врачам-психиатрам: они, безусловно, должны знать жизнеописания ученых из разных стран, которых объединяли два важнейших качества — любовь к профессии и преданность науке. Для удобства читателей биографии расположены в алфавитном порядке.

ISBN 978-5-907085-07-7

ВСТУПЛЕНИЕ

История появления этой книги не совсем обычна. Постоянные авторы журнала «Психиатрия и психофармакотерапия» им. П.Б. Ганнушкина и газеты «Дневник психиатра» Роман Беккер (Израиль) и Юрий Быков (Россия), которые публикуют у нас регулярно интересные обзоры, посвященные современным психотропным средствам, как-то принесли мне одно сугубо биографическое исследование. Опыт показался мне интересным, и последовал новый заказ. Так постепенно читатели наших изданий стали знакомиться с биографиями видных психиатров современности.

Эта тематика так увлекла меня, что я и сам стал писать дополнения и комментарии к таким эссе, ведь со многими выдающимися психиатрами я имел честь быть знакомым лично, с некоторыми даже работал долгое время, когда трудился в отделе психического здоровья ВОЗ в Женеве и возглавлял программу по психофармакологии.

При этом продуктивность упомянутых авторов была столь велика, а качество их заметок столь высоко, что я, с одной стороны, просто не успевал публиковать биографии, а с другой — понял необходимость обобщения данных уникальных материалов. Так родилась идея выпуска отдельной книги, посвященной выдающимся психиатрам XX столетия.

В данном издании мы сосредоточились на тех исследователях, чьи биографии менее знакомы отечественным психиатрам, несмотря на то что фамилии их всегда были на слуху. Мы умышленно не затрагивали имена таких титанов психиатрии, как Э. Крепелин, О. Блейлер, З. Фрейд, — о них уже написано очень много. Не касались мы и истории нашей психиатрии — недавно появилась «Антология психиатрических текстов на русском языке».

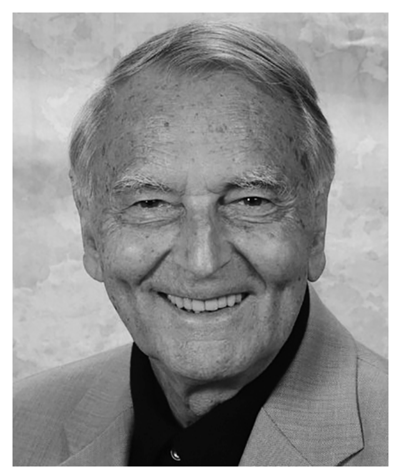
Книга адресована в первую очередь молодым врачам-психиатрам: они, безусловно, должны знать биографии исследователей из разных

стран, которых объединяли два важнейших качества — любовь к профессии и преданность науке. Для удобства читателей биографии расположены в алфавитном порядке.

Пользуясь случаем, выражаю благодарность президенту Союза охраны психического здоровья Н.В. Треушниковой, которая взяла на себя труд по изданию этой книги.

Надеюсь, что она вызовет интерес у самых разных групп читателей.

П.В. Морозов,
д.м.н., профессор кафедры психиатрии ФДПО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова, Москва,
вице-президент Российского общества психиатров,
почетный член Всемирной психиатрической ассоциации,
член Совета Европейской ассоциации психиатров,
лауреат Национальной премии «Гармония»,
главный редактор журнала «Психиатрия
и психофармакотерапия» им. П.Б. Ганнушкина,
главный редактор газет «Дневник психиатра» и «Гранка»



Жюль Ангст (Jules Angst)
(1926)

ИНТЕРВЬЮ С ЖЮЛЕМ АНГСТОМ

П.В. Морозов

Я знаком с профессором Ангстом более 40 лет — с момента его первого визита в нашу страну. Мы довольно часто встречались во время международных конгрессов по психиатрии, и я всегда норовил узнать его мнение по различным актуальным вопросам нашей профессии. Мне удалось посетить Жюля Ангста и в знаменитой клинике Бургхольцли в бытность мою сотрудником Секретариата ВОЗ в Женеве. Настоящее интервью носит виртуальный характер и составлено отчасти из моих заметок разных лет, отчасти из публикаций самого профессора Ангста и различных материалов о нем в доступной печати.

— Как Вы решили стать психиатром?

— С 10-летнего возраста я мечтал быть врачом. На протяжении последних лет обучения в школе г. Цюриха, в начале 1940-х годов, я открыл для себя работы Карла Густава Юнга, Зигмунда Фрейда и Альфреда Адлера, а также, в более позднее время, и Леопольда Зонди. Именно в те годы под влиянием упомянутых учений я принял

решение стать психотерапевтом и психиатром, при этом я поступил в медицинский институт осенью 1946 г. На протяжении второго года обучения медицине, который был в основном посвящен изучению анатомии, физиологии и биохимии, я одновременно посещал лекции Курта Бинсвангера по психотерапии (учения К.Г. Юнга, М. Босса, К.А. Мейера) и интерпретации сновидений, Банзигера по символике, а также Я. Лютца по детской психиатрии. Позже я прослушал также лекции Герберта Бинсвангера по неопсихоанализу (Берлинская школа Г. Шультц–Хенке). В 1947 г. я начал практиковать анализ К.Г. Юнга с Куртом Бинсвангером и по прошествии чуть более года такой практики стал посещать Психологический клуб Юнга и Швейцарское общество практической психологии. Всё это дополнительное обучение было платным, поэтому мне приходилось подрабатывать плотником у своего дяди, который имел собственный бизнес. Кроме того, я дежурил ночные смены на Главном почтамте и работал в качестве обслуживающего персонала плавательного бассейна. Эти заработки позволили мне приобрести свою первую пишущую машинку, а также свой первый велосипед.

В 1951 г., за год до получения мною специальности врача, Манфред Блейлер, научный руководитель моего диссертационного исследования, посвященного личностным характеристикам пациентов с семейной формой несахарного диабета, разрешил мне работать в своей больнице во время двухмесячных каникул между семестрами. В этот период в Швейцарии, как и везде, психоанализ оказывал существенное влияние на разные сферы психиатри. В психиатрической клинике Бургхольцли (*Burghölzli*) располагался Европейский центр по психоанализу при шизофрении. Под руководством Ойгена Блейлера и К.Г. Юнга эта больница стала первым психиатрическим учреждением, в котором был внедрен психоанализ в рамках академической психиатрии. Такая традиция поддерживалась в клинике Бургхольцли с 1947 по 1956 г. благодаря усилиям Г. Бенедетти. Нам довелось принимать и финских коллег, которые приезжали в Цюрих для повышения квалификации и работали в качестве психотерапевтов в нашей клинике на протяжении многих лет.

— Иными словами, Вы начинали как психоаналитик?

— Да, и в период моего обучения в клинике в качестве студента мне было разрешено под руководством Г. Бенедетти проводить психоаналитическую терапию психически больного, а именно пациента, страдавшего острым параноидно-галлюцинаторным психозом

(пропфшизофрения, *Pfropfschizophrenia*). Ранее интенсивное психотерапевтическое воздействие оказывалось лишь на больных шизофренией с менее выраженным интеллектуальным дефектом. На фоне часовых сеансов психотерапии, которые проводились в отделении клиники 6 дней в неделю, отмечался медленный регресс острых психотических проявлений.

В 1952 г. я окончил медицинский институт. По прошествии года, в течение которого я поступил на военную службу в качестве врача в швейцарской армии, а именно в Школе подготовки офицеров, и несколько месяцев исполнял обязанности врача общей практики, я в конце концов начал обучение по специальности психиатра под руководством М. Блейлера. При этом я занимал оплачиваемую должность врача-стажера, которую в то время было получить очень трудно.

Однажды К.Г. Юнг пригласил нас, молодых врачей, к себе домой и призвал нас придерживаться психоаналитического подхода к лечению больных, отметив при этом, что шизофрения и другие подобные заболевания обусловлены эндогенной интоксикацией головного мозга. Как-то раз мне предложили представить доклад по этому методу терапии в Институте Юнга, однако М. Блейлер мне не позволил, так как считал, что я слишком молод для этого! Применяемое мною в течение двух с половиной лет лечение (не только больных шизофренией) проводилось под контролем одновременно трех известных школ (Юнга, Фрейда и экзистенциальной) на групповых сессиях психоаналитиков. Постепенно для меня стало очевидно, что все методы терапии, основанные на указанных трех весьма разноречивых теориях, приводят к одинаковым результатам, при этом в самих учениях имеются серьезные недостатки. Я был больше не в состоянии идентифицировать себя ни с одной психоаналитической школой, хотя первоначально считал себя психоаналитиком юнгианского направления.

— Как Вы отошли от психоанализа?

— За все эти годы я не отметил существенных эффектов от наших многочисленных попыток воздействовать на больных шизофренией. Основываясь на этом наблюдении, я решил отказаться от психоаналитического лечения таких пациентов. В рамках одного из еженедельных рабочих совещаний я должен был представить М. Блейлеру анамнез и клиническую картину заболевания пациентки, страдавшей шизофренией, которая была дочерью раввина, знакомого ему лично. После того как сам Манфред Блейлер побеседовал с женщиной, он

спросил, есть ли у меня время и желание провести терапию этой пациентки с помощью психоанализа. Я ответил, что у меня есть время, но нет желания. Полагаю, что этот неожиданный отказ весьма удивил моего наставника, если не шокировал. В дальнейшем я провел в своем отделении стандартную терапию этой больной с помощью лекарственных препаратов, пока она не была выписана из больницы. Это ознаменовало конец моей карьеры как психоаналитика в отношении больных шизофренией, находившихся в стационаре. Но в дальнейшем я продолжал на протяжении всей своей жизни лечить некоторых пациентов с помощью психотерапии, если это было необходимо.

— Что Вы можете рассказать о Манфреде Блейлере? Вы ведь с ним много работали.

— Манфред Блейлер был выдающимся учителем и моим идеалом клинициста высокого профессионального уровня, а также ученым с весьма критичным подходом. Он знал фактически всех пациентов, пребывавших в стационаре (на тот момент их количество достигало 530 человек), при этом посещал их ежедневно, включая выходные и праздничные дни. Он был отличным специалистом в области психопатологии и диагностом. Не было случаев, чтобы пациенту ставился диагноз без предварительного соматического обследования и тщательного сбора анамнеза с привлечением родственников. Блейлер подчеркивал важность проведения долгосрочных катамнестических исследований, направленных на оценку результатов лечения. Ему принадлежала инициатива анализа откликов родственников больных на имипрамин (фармакогенетика), при этом он вдохновил меня на проведение исследований с участием членов семьи пациентов, подобно тому, как он изучал больных алкоголизмом. Он отличался таким скептицизмом, что никогда не принимал на веру ни один новый метод лечения, будь то психотерапевтический подход, антипсихотики (АП) или антидепрессанты (АД). Его система ценностей основывалась на результатах практической работы, поэтому он уделял существенное внимание трудотерапии. Бывало, его сотрудники говорили в шутку, что, дай ему волю, он бы выдавал пациенткам швейные иглы уже в приемном покое.

Несмотря на то что сам Блейлер обучался в США, ему удалось уговорить меня отказаться от приглашения Л.К. Колба стать сотрудником Института психиатрии при Колумбийском университете в Нью-Йорке, так как не было гарантии, что по приезде домой я смогу вернуться на свою прежнюю должность. С учетом этого опыта я пришел к обратной

точке зрения, при этом стал убеждать молодых коллег пользоваться подобными возможностями.

Несомненно, я своей карьерой обязан школе М. Блейлера и его личной поддержке (в 1967 г. он предоставил мне должность доцента). Кроме того, в более поздний период мне предложили в медицинском университете стать независимым директором по научной работе. Эта должность позволяла посвящать больше половины моего времени исключительно науке, что полностью было нововведением в Швейцарской системе. В других случаях я всегда относился с осторожностью к предложениям и отказывался от таких должностей, в которых не считал себя достаточно компетентным или не ощущал особого желания выступать в той или иной роли. Меня никогда не привлекали должности, сопряженные с административной властью.

— Вы были свидетелем начала психофармакологической эры в психиатрии. Как она проходила в Цюрихе?

— В 1953 г., когда в нашей клинике впервые были использованы хлорпромазин и резерпин, я был еще молодым врачом, обучавшимся специализации психиатра. Мое настоящее психофармакологическое исследование было начато в 1959 г., когда я трудился полный рабочий день на протяжении 18 месяцев и имел возможность включить в выборку 200 пациентов, страдавших депрессией, которые получали амбулаторное или стационарное лечение имипрамином. В тот период я сам чуть было не впал в депрессию. Динамические обследования подгруппы пациентов, находившихся в стационаре, а также оценка всех больных, поступавших с диагнозом депрессии или маниакального состояния на протяжении 5 лет (1959–1963), осуществлялись до 1985 г., при этом показатели летальности оценивались до 2003 г. В 1961 г. мои данные были нанесены на перфокарты, при этом мы производили большинство вычислений механическим путем, вводя информацию с перфокарт. Я охотно стал осваивать компьютер и, когда унаследовал должность руководителя клиники от М. Блейлера в 1969 г., сразу же приступил к компьютеризации всех данных по поступлению больных. Наша клиника была первой в Цюрихе, которая внедрила эту систему.

— Как начинались исследования неоднородности эндогенных депрессий?

— Мои исследования по имипрамину, выполненные в конце 1950-х годов, включали впервые проведенную фармакогенетическую оценку отклика на лекарственные препараты среди родственников, что было

подтверждено работой М. Паре с анализом эффективности ингибитора моноаминоксидазы и особенно — данными систематического изучения гетерогенного характера «эндогенной депрессии». Несмотря на то что Карл Клейст и его ученик Карл Леонгард выделяли уни- и биполярные расстройства, результаты генетических исследований, опубликованные в монографии Нил, ученицы К. Клейста, не убедили представителей научного сообщества. Ей удалось продемонстрировать, что для родственников больных с биполярными (*zweipolige*) расстройствами характерна более значительная частота психозов, чем для родственников больных с униполярными (*einpolige*) депрессивными и униполярными маниакальными проявлениями.

В то время в соответствии с Международной классификацией болезней (МКБ) шизоаффективные психозы рассматривались как подгруппа расстройств в рамках шизофрении (этой же точки зрения придерживался и М. Блейлер). При этом инволюционная депрессия считалась самостоятельным заболеванием согласно Э. Крепелину и МКБ. Основная выборка в моем главном генетическом исследовании по изучению депрессии, смешанных (шизоаффективных) психозов и инволюционной депрессии включала 331 пациента, получавшего лечение в условиях стационара. Большинство из этих испытуемых, а также некоторых их родственников я знал лично. Я осуществлял систематический сбор данных по их родственникам, а именно: год рождения, пол, психические нарушения и диагнозы. Эти сведения значительно дополнялись за счет информации из других учреждений, записей, сделанных врачами общей практики, и т.д. В конце концов я проводил катамнестическое наблюдение за всеми больными, преимущественно по телефону, и в связи с этим повторно общался с их родственниками.

Статистику тогда не преподавали в медицинском институте, поэтому мне приходилось заниматься самообразованием в данной области. Я вносил информацию на перфокарты и производил расчеты вручную. У меня был калькулятор с основными функциями, но всё равно эта работа занимала очень много времени. Большая ее часть осуществлялась по выходным дням и в вечернее время, однако мне удалось вычислить процентный показатель риска развития заболевания у родственников пациентов (с коррекцией по возрасту). После этого М. Блейлер дал мне отпуск продолжительностью в несколько месяцев, для того чтобы я написал монографию.

Моя идея заключалась в том, чтобы выявить гетерогенный характер эндогенной депрессии. Я систематически изучал все типы

клинических проявлений в качестве вспомогательных критериев классификации данного заболевания, при этом критериями достоверности выступали: показатель генетически обусловленного риска развития депрессии у родственников первой степени родства, распределение по полу, а также характер течения заболевания в динамике. В качестве потенциальных критериев депрессии я применял возраст на момент дебюта заболевания, количество эпизодов, их провоцирование стрессовыми факторами, психопатологические синдромы (психотические проявления, возбуждение, умственная отсталость, ипохондрический синдром; гипоманиакальное/маниакальное состояние, а также тип телосложения — лептосомный, пикнический и т.п.).

Оказалось, что наиболее адекватным критерием классификации является наличие или отсутствие гипоманиакального либо маниакального состояния у пробандов, находящихся в депрессии. Я обозначил пациентов с депрессией в сочетании с гипоманиакальными или маниакальными эпизодами как страдающих «циркулярным расстройством» (*folie circulaire*) согласно терминологии Фальре. Мною были выявлены существенные различия по двум критериям: 1) распределение по полу: для родственников пробандов с циклофренией как мужского, так и женского пола были в одинаковой степени характерны расстройства настроения, в то время как среди родственников пациентов с «чистой» депрессией отмечалось существенное преобладание лиц женского пола; 2) для больных депрессией в сочетании с маниакальным или гипоманиакальным синдромом характерен повышенный риск заболеваемости в отношении не только депрессии, но и циркулярного психоза, в то время как у пациентов с «чистой» депрессией не отмечалось повышенного риска циркулярного расстройства, однако был высокий риск депрессии. С точки зрения течения заболевания можно утверждать, что для циркулярного подтипа характерны более частые, но более короткие депрессивные эпизоды, чем для пациентов, страдающих «чистой» депрессией.

В отличие от К. Перриса, мною было выявлено, что родственники лиц, страдающих биполярной депрессией, подвержены более значительному риску не только биполярного расстройства, но и депрессии. Я принимал во внимание тот факт, что важную роль могут играть как генетические предпосылки, так и факторы окружающей среды. Эта гипотеза была основана на концепции М. Блейлера о мультифакториальном (генетически обусловленном и связанном с воздействием окружающей среды) генезе психического состояния, что особенно справедливо в отношении шизофрении. После распределения

испытуемых по возрасту на момент дебюта заболевания (по десятилетиям) мне удалось обнаружить обратную корреляцию наследственной предрасположенности с манифестацией депрессивного расстройства под влиянием провоцирующих факторов: соматические и психологические причины реже провоцировали депрессию у пациентов с ранним ее дебютом, в отличие от больных с поздним началом заболевания, и наоборот: генетическая нагрузка систематически уменьшалась по мере увеличения возраста на момент начала депрессии. С учетом этих данных я предложил устранить понятие инволюционной меланхолии, которое было значимым в классификации Э. Крепелина и до сих пор сохранялось в МКБ.

Изучаемая выборка также включала пациентов, страдавших депрессией, которым был поставлен диагноз смешанного психотического расстройства или у которых отмечались проявления шизофрении. В ходе генетического обследования таких больных был выявлен генетически обусловленный континуум подтипов нарушений от депрессии до шизоаффективного расстройства с точки зрения аффективно-доминантного и шизодоминантного подтипов смешанных (шизоаффективных) психотических расстройств.

— Как была принята Ваша первая работа?

— Моя монография, посвященная этому вопросу, была принята к публикации в 1965 г., однако, к моему великому беспокойству и разочарованию, три великих авторитета в области клинической психиатрии, М. Блейлер, Э. Стромгрен и сэр О. Льюис, не признали полученные результаты. М. Блейлер в том же году сообщил мне, что он обсуждал мои данные по телефону с Э. Стромгреном, при этом они пришли к общему заключению о возможном их ложном характере, иначе их могли бы получить намного раньше. Это оказалось для меня настоящим эмоциональным шоком, после чего на протяжении одного года, ощущавшегося особенно долгим, мне всё представлялись картины заката моей научной карьеры.

В конце 1965 г. во время моего трехмесячного пребывания в Лондонском институте психиатрии я представил свои выводы сэру О. Льюису, который категорически отрицал их правомерность (он был убежденным приверженцем унитарной теории). В конце концов, к моему великому облегчению, два генетика, Э. Слейтер и Д. Шилдс, чьи кабинеты были расположены во временном деревянном бараке на территории института, расценили мои данные как заслуживающие внимания, достоверные и применимые на практике.

Прошло еще 6 месяцев с момента публикации моей монографии, когда М. Блейлер и Э. Стромгрен изменили свою точку зрения под влиянием исследования Карло Перриса из Швеции. Ему также удалось продемонстрировать наличие качественных и количественных различий по степени риска развития заболевания у родственников пациентов, страдающих биполярным расстройством и депрессией, первой степени родства. М. Блейлер оказался достаточно великодушным, чтобы пригласить К. Перриса в Цюрих, и мы с ним написали совместную работу, в которой сравнили наши результаты. Кроме того, мы подружились с этим ученым. Наши данные нашли подтверждение в дальнейшем, а именно когда Винокур и соавт. из США опубликовали свою монографию, посвященную дихотомии униполярного и биполярного расстройств. Таким образом, представления о биполярном расстройстве как о самостоятельном психическом заболевании, сформулированные впервые Фальре в 1851 г., получили новую жизнь.

В моей монографии 1966 г. также было продемонстрировано, что инволюционная меланхолия (как уже было отмечено, согласно Э. Крепелину и МКБ на тот момент представлявшая собой самостоятельную нозологическую единицу) является не чем иным, как депрессией с поздним дебютом; при этом с генетической точки зрения шизоаффективные психозы, разделенные на три подгруппы (основная, шизодоминантная и аффективно-доминантная), занимают промежуточное положение между аффективными и шизофреническими психозами.

— В своей автобиографии Вы часто пишете о Натане Кляйне. Я был немного знаком с ним. Говорят, он стал прообразом главного героя романа П. де Крайфа (де Крюи) «Человек против безумия»?

— Натан Кляйн также сыграл важную роль в моей жизни. Он отличался особой энергичностью и чувством юмора, а также любознательностью ко всему новому. Этот ученый был одним из первопроходцев в области клинической психофармакологии, при этом именно его заслугой является внедрение в психиатрическую практику первого ингибитора моноаминоксидазы — ипрониазида. Кроме того, Кляйн впервые применил резерпин, клозапин и препараты лития. Для него были характерны идеализм, а также необычайная щедрость в отношении времени и денег. Натан Кляйн был одним из первых, кто осознал применимость результатов моих исследований на практике, при этом он перевел мою монографию и опубликовал ее на английском языке.

Стиль Кляйна был полным антиподом стиля Блейлера. Кляйн организовал и возглавил первый международный симпозиум по

психофармакологии во время проведения Всемирного конгресса психиатров в Цюрихе в 1957 г., который мне не удалось посетить, так как я проходил службу в швейцарской армии. Являясь последователем скептической позиции Манфреда Блейлера, я всегда сталкивался с затруднениями в отношении лекарственных препаратов, эффективность которых считал мифом. Они до сих пор играют большую роль в психофармакологии, несмотря на результаты современных контролируемых клинических испытаний, и даже включены в известные терапевтические руководства.

— Какие мифы Вы имеете в виду?

— Одной из таких надуманных и широко распространенных теорий является «лекарственно обусловленное гипоманиакальное состояние». Эта гипотеза не доказана клинически, однако представляет собой яркий пример аутистического мышления по определению Ойгена Блейлера. Эпизоды перехода в гипоманиакальное состояние могут возникать только в ответ на терапию. Такие перепады не наблюдаются у испытуемых, не откликнувшихся на лечение, которые преобладают среди пациентов, получающих плацебо. Таким образом, следует произвести статистическую коррекцию для пациентов, отвечающих на терапию. При этом были получены отрицательные результаты объективного метаанализа.

Другим примером является гипотеза отсроченного действия АД, которая не проверена надлежащими процедурами статистического анализа. Результаты же такого исследования свидетельствуют о том, что АД начинают действовать на ранних этапах, а именно в первые дни лечения.

Более занимательной является история клозапина. В 1968 г. стартовало многоцентровое исследование в психиатрических университетских клиниках в Австрии, Германии и Швейцарии. В результате было получено подробное описание антипсихотического действия клозапина, выявлено отсутствие у него способности вызывать экстрапирамидный синдром (ЭПС), при этом оказалось, что он по эффективности аналогичен левомепромазину при лечении шизофрении и маниакального расстройства. После того как мы представили свои результаты, коллегами было сделано заключение о том, что если препарат не дает ЭПС, то он не может быть эффективным. Это было первой попыткой уничтожения клозапина. Вторая была связана со случаем возникновения агранулоцитоза, зафиксированным в Финляндии. Это лекарственное средство было отозвано с рынка в большинстве стран, но оставалось доступным в клиниках Швейцарии.

Руководители этих медицинских учреждений настаивали на том, что неэтично прекращать производство лекарственного средства для пациентов, у которых не наблюдается отклика на стандартные АП. После этого данный препарат постепенно вернулся на рынок во всей Европе. Клозапин для меня оставался препаратом первой линии в лечении маниакального расстройства и шизофрении на протяжении многих лет.

Заслугой Дж. Кейна и соавт. является то, что они в 1988 г. повторно продемонстрировали эффективность клозапина при лечении шизофрении, при этом совместно с Г. Мельцером показали, что данный препарат также способен предотвращать самоубийства. В дальнейшем возможность профилактики суицидов с помощью клозапина была продемонстрирована и при биполярных расстройствах (нам также удалось получить некоторые данные, подтверждающие его нейропротективное действие у таких больных). В настоящее время существует острая необходимость более углубленного научного исследования на фоне долгосрочной терапии этим препаратом при деменции.

— Почему Вы ушли из биологической психиатрии?

— В 1980–1990-х годах проведение двойных слепых клинических испытаний приобрело повседневный характер, при этом методология не менялась, в результате чего данная сфера все больше лишалась творческого подхода. В отличие от первых десятилетий, когда разработка методологии подобных исследований была в руках клиницистов (например, создание электронной истории болезни пациента), в дальнейшем эту функцию взяли на себя фармацевтические компании, ориентировавшиеся на требования Администрации США по контролю продуктов питания и лекарственных препаратов. Это привело к ограничению возможностей создания новых методов.

Кроме того, по крайней мере в Швейцарии имело место весьма активное политическое антипсихиатрическое движение, поддерживаемое средствами массовой информации, которые пытались прекратить проведение лекарственной терапии даже у стационарных больных, нуждавшихся в таком лечении. Подобные взгляды распространились и на врачей, а также на младший медицинский персонал в нашей клинике, что оказало существенное отрицательное влияние как на лечебный процесс, так и на научно-исследовательскую сферу. Пациентов убеждали отказываться от участия в клинических исследованиях. Я оставался убежденным приверженцем фармакотерапии, при этом мои критики прозвали меня «Ангст-таблетка», ведь многие коллеги до сих пор считали психотерапию основополагающим

и самым гуманным методом лечения психических больных. В журнале «RedInfusion» меня жестко критиковали за лечение частных пациентов в условиях стационара (медицина «второго уровня»), при этом я был, между прочим, «повышен в должности» с майора до полковника в швейцарской армии, что придало мне статус «военачальника», т.е. более эффектного объекта для нападок. От планов, связанных с проведением биологических научных исследований в области шизофрении совместно с Институтом по изучению головного мозга, пришлось отказаться. В связи с этим систематические клинические испытания были прекращены. Такая ситуация сыграла роль в моем уходе из сферы клинических исследований в область эпидемиологии.

— Как долог был Ваш путь в психиатрическую эпидемиологию?

— Моя первая личная встреча с эпидемиологами произошла в 1965 г. во время моего пребывания в Лондонском институте психиатрии под руководством М. Шепарда, где я слушал лекции Дж. Уинга. М. Шепард в разговоре со мной подчеркнул, что в Швейцарии не проводились эпидемиологические исследования, несмотря на то что наше небольшое государство представляется особенно пригодным для реализации таких проектов с точки зрения стабильности его населения. На тот момент я был слишком увлечен клинической практикой, чтобы осознать важность этого замечания.

В 1967 г. как офицер швейцарской армии я был назначен председателем одного из многих небольших врачебных кантональных комитетов, задачей которого был контроль за призывом швейцарцев на военную службу (забегая вперед, скажу, что работал в этой должности до 1987 г.). Это назначение меня тогда не слишком обрадовало (я любил проходить службу в Альпах), поэтому теперь, ретроспективно, я с иронией взираю на свою изначальную инертность.

В возрасте 19 лет все швейцарцы проходят отбор для военной службы. В моем районе, а именно в кантонах Цюриха и Шаффхаузена, в пределах которых приблизительно одна шестая часть населения проживала в больших городах и предальпийских зонах, это означало обследование до 6300 мужчин в год.

К тому же нам приходилось осуществлять осмотр всех 19-летних мужчин, содержавшихся в тюрьме, на что уходило несколько дней. Все это заставило меня осознать, насколько ограниченным является наш клинический опыт, насколько избирательна профессиональная подготовка врачей, а также то, что нам никогда не доведется полностью оценить степень вариабельности индивидов, особенно в динамике.

Более того, работая преимущественно в условиях стационара, я стал замечать существенные изменения в характеристиках поступавших к нам больных на протяжении десятилетий: все меньше наблюдалось типичных проявлений болезней, при этом пациенты в значительной мере отличались устойчивостью к терапии, а также склонностью к самоубийству и насилию. С научно-исследовательской точки зрения это было серьезным ограничением для работы, поэтому я принял решение начать изучение призывников с использованием эпидемиологических методов.

— Слышал, что Вы, как и Крепелин, интересовались транскультуральной психиатрией...

— Мой интерес к эпидемиологическим исследованиям возник отчасти на основе прочитанных работ, посвященных транскультуральной психиатрии, а также в ходе научных командировок в Австралию, Новую Зеландию (1976) и Южную Африку (1979), куда я отправлялся в качестве профессора. Я был настроен на применение более целостного подхода при изучении сущности человека, поскольку убежден, что психические расстройства не могут быть исследованы без оценки соматических симптомов и синдромов. Я не был согласен с разделением ума и тела на отдельные составляющие, а также с понятием «соматизация». С тех пор я начал считать, что западная психиатрия однобока, поскольку ориентирована на оценку психологических и интеллектуальных характеристик и пренебрегает соматическими проявлениями, а также не учитывает единства души и тела. Западные психиатры проводят исследования с применением психологических методов, при этом они предполагают наличие соматизации проявлений у больных. Однако это не так: соматические симптомы представляют собой неотъемлемую составляющую психологических расстройств. То, что назвали «маскированной депрессией», на самом деле является настоящей депрессией. В результате этого проведенное в дальнейшем Цюрихское исследование включало более 12 соматических синдромов.

— Знаю, что Вы активно выступаете против психологизации и соматизации психиатрии...

— Д. Голдберг в некоторой степени разделял такую точку зрения, при этом он исследовал пациентов с преобладанием соматических и психических проявлений. Я всегда восхищался его работами, связанными с изучением психических заболеваний среди населения, а также созданным им опросником для оценки общего состояния здоровья.

— Расскажите о знаменитом Цюрихском исследовании.

— Мое основное и все еще продолжающееся эпидемиологическое исследование, названное Цюрихским, было начато в 1975 г. серией методологически разработанных предварительных экспериментов в малочисленных выборках (по 200–500 человек) призывников, в которых я опробовал несколько методов оценки и подтвердил свой растущий интерес к психиатрической эпидемиологии. Д. Голдберг уже разработал опросник для оценки общего состояния здоровья (GHQ), который является достоверным скрининговым методом выявления психических нарушений. В одном из предварительных исследований в рамках Цюрихского проекта мы использовали этот опросник в качестве надежного инструмента апробирования симптоматического опросника SCL-90-R, нового метода скринингового обследования. Высокая степень корреляции (r=0,81) имела решающее значение для его применения в нашем будущем исследовании; с помощью опросника SCL-90-R, по сравнению с GHQ, было получено 9,6% ложноположительных результатов и 4,0% ложноотрицательных показателей. В конце концов, я выбрал опросник SCL-90-R, потому что он обеспечивал широкий спектр оценки психопатологических проявлений с помощью 9 субшкал.

Кроме того, я также искал пригодный метод опроса больных для Цюрихского исследования, которое находилось еще на стадии запланированного проекта. Однако мне не удалось найти ни одного, который бы соответствовал моим стремлениям оценивать сущность человека в целом — такой, какая она есть на самом деле, как в норме, так и при патологии. Такой метод должен был охватывать функциональные соматические синдромы и не только диагностически значимые критерии, но и слабо выраженные и даже субклинические психиатрические проявления. В результате мы разработали собственный инструмент, опросник SPIKE, который на тот момент включал 26 синдромов, начиная с желудочно-кишечных, сердечно-сосудистых и дыхательных расстройств и заканчивая проявлениями аллергии, головной болью, нарушениями сна, утомлением, характером менструального цикла, сексуальностью и т.д., что дополняло психиатрические синдромы (тревогу, фобии, депрессию, склонность к самоубийству, обсессивно-компульсивные синдромы, а также злоупотребление наркотическими веществами).

Мы смогли начать реализацию Цюрихского проекта в 1978 г. Основу проспективного эпидемиологического исследования депрессивных, невротических и психосоматических синдромов составляла

изучавшаяся ранее выборка, включавшая 4547 молодых людей (2201 мужчину; 2346 женщин), жителей кантона Цюриха на момент 1978 г. (численность населения насчитывала 1,1 млн человек). Все участники подвергались скрининговому обследованию с использованием опросника для оценки симптомов 90-R (SCL-90-R). Скрининг проводили в 1978 г., когда мужчинам было 19 лет (на момент призыва в армию), а женщинам — 20 (возраст, дающий право на участие в голосовании). В целях расширения выборки за счет лиц, подверженных риску развития психических синдромов, была запланирована процедура стратификации: для проведения интервью отобрали подгруппу из 591 испытуемого (292 мужчин и 299 женщин), при этом для более чем 60% пациентов были характерны высокие показатели (выше 85-го процентиля по общему индексу тяжести в рамках опросника SCL-90), около 30% были случайной выборкой с более низкими значениями (менее чем 85-й процентиль). Подробное описание процедур отбора испытуемых, а также показатели отказавшихся от участия были представлены в первой публикации и приведены повторно в недавно увидевшей свет работе.

В связи со стратификацией в процессе отбора участников исследования, в результате чего число пациентов с высоким риском развития психосоматических симптомов намного превышало таковое в группе контроля, полученная выборка, состоявшая из 2600 человек, оказалась репрезентативной в отношении жителей кантона Цюриха. Испытуемых оценивали путем проведения шести опросов до 1999 г., когда их возраст достиг 40/41 года. В настоящее время идет подготовка к седьмой сессии интервью, при этом будет осуществляться оценка лиц в возрасте 49/50 лет. Данная задача реализуется В. Росслером и его коллегами.

Как я уже отмечал, впервые участники Цюрихского исследования подвергались оценке в возрасте 19/20 лет. Если бы мне предоставили возможность прожить свою жизнь заново, я бы стал психиатром, специализирующимся на детском/подростковом возрасте, а также на взрослых пациентах, и запланировал бы исследование с изучением развития личности от рождения и в дальнейшем на протяжении всей жизни, включая оценку параметров физического и психического здоровья (этот период ограничен половиной моей собственной жизни).

Цюрихское исследование в большей степени, чем какой-либо другой клинический опыт, изменило мои взгляды на нормальный процесс развития индивида, а также на психические расстройства у человека. Оно заставило меня поменять свое представление о норме

и патологии как различных явлениях, отдав предпочтение концепции единого континуума (спектра), а также отказаться от крепелиновской дихотомии (маниакально-депрессивный психоз в противовес раннему слабоумию) в пользу диагностического континуума, включающего подгруппы шизоаффективных расстройств в качестве связующего звена. Данные о существовании континуума, содержащего состояния от нормы до патологии, были настолько очевидными, что их можно было бы объяснить лишь с помощью разносторонних представлений и методов. Например, в ходе Цюрихского исследования недавно удалось выявить нарушения сна и настроения, а также тревожные расстройства при употреблении марихуаны, на фоне которого возникало значительное количество шизофреноподобных симптомов, не достигавших степени диагностической значимости и прямо зависевших от дозы наркотика. Аналогичным и впечатляющим открытием стало то, что для влюбленных подростков и молодых людей при проведении оценки с помощью опросника-32, предназначенного для выявления гипоманиакального состояния, были получены показатели, схожие с таковыми у пациентов, страдающих биполярным расстройством II типа, по сравнению с группой контроля, которым не была свойственна влюбленность.

— И последний вопрос: что Вы думаете о стигматизации и как ее преодолеть?

— Стигматизация зиждется на отсутствии разностороннего взгляда на природу, а также на неведении. Например, среди определенной группы амазонских индейцев, сильно пострадавших от паразитарных заболеваний с поражением кожи лица, здоровые представители меньшинства с сохранными кожными покровами считались ненормальными, подвергались осуждению и сталкивались с трудностями в создании семьи.

Как говорится, мы все в одной лодке, при этом мы концентрируем свое внимание на межиндивидуальных различиях, хотя у нас намного больше общего, чем мы замечаем. Эпидемиологические и биологические исследования должны постепенно разрушить устоявшиеся стереотипы и искоренить так называемую стигматизацию.

Анри Барюк (Henri Baruk)
(1897–1999)

АНРИ БАРЮК — ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ГУМАНИСТИЧЕСКОЙ ТРАДИЦИИ В ПСИХИАТРИИ

Анри Барюк родился 15 августа 1897 г. в Сент-Аве (Морибане) в еврейской медицинской семье. Он был сыном известного в то время психиатра Жака Барюка. Фамилия «Барух», трансформированная на французский лад в «Барюк», означает на иврите буквально «Благословенный Богом». В полном соответствии с фамилией и сам А. Барюк, и семья его были глубоко религиозны.

А. Барюк провел свое детство и юность в стенах психиатрической больницы, где жил и работал его отец (в то время было принято, что психиатрические больницы предоставляли жилье своему персоналу и врачам, которые жили недалеко от больницы или даже непосредственно в ней и, таким образом, неотлучно находились при пациентах). Уже в детстве у него зародился интерес к психиатрии, и он охотно соглашался быть «подопытным кроликом» в медицинских экспериментах отца, испробовавшего на собственном сыне барбитураты, скополамин и тому подобные известные тогда препараты.

Окончив школу, А. Барюк поступил на медицинский факультет университета, который окончил с отличием (*magna cum laude*).

В 1917 г., во время Первой мировой войны, 20-летний А. Барюк был призван во французскую армию и получил назначение в 12-й гвардейский (кавалерийский) полк инфантерии в качестве помощника полкового врача. За мужество и героизм, проявленные им во время войны при спасении раненых, А. Барюк был награжден Железным Крестом.

С 1921 г. он продолжил обучение в интернатуре и затем в клинической ординатуре под руководством известного невролога и психиатра Анри Клода в знаменитой психиатрической больнице Святой Анны в Париже (той самой, где впоследствии открыли антипсихотическое действие хлорпромазина Жан Деле и Пьер Деникер и которая служила и по сей день служит клинической базой для кафедры психиатрии Парижского университета). В 1926 г. А. Барюк окончил ординатуру, защитив диссертацию на соискание степени доктора медицины по теме «Психические нарушения при опухолях мозга».

А. Барюк был учеником известного невролога и психиатра профессора Йозефа Бабинского (того самого, чьим именем назван «симптом Бабинского») и всю оставшуюся жизнь часто цитировал любимые изречения своего учителя, ссылался на его труды. Он также учился у другого известного невролога — профессора Ахилла Сакса (того самого, чьим именем названа описанная им «амавротическая идиотия Тея–Сакса»).

В 1932 г. А. Барюк был назначен директором известной французской психиатрической больницы — Национального института психических заболеваний в Сент-Маврикии, или Клиники Шарантон. Пост ее директора А. Барюк занимал до самого своего ухода на пенсию в 1968 г. в возрасте 71 года.

Во время Второй мировой войны, когда нацисты оккупировали Францию и установили марионеточный режим Виши, А. Барюк, как и другие французские евреи, был вынужден носить на груди и спине желтую «звезду Давида». К счастью, ему удалось избежать депортации в Освенцим, в отличие, например, от одного из его учителей, Клода Леви-Валенси, тоже еврея, занимавшего пост заведующего кафедрой психиатрии и неврологии Парижского университета и одновременно директора психиатрического отделения больницы Святой Анны до Ж. Деле. В 1946 г. стало известно, что К. Леви-Валенси умер в Освенциме [Healy, 2004].

Преследования нацистов привели А. Барюка, который и до того был религиозен, к еще большему интересу к иудаизму и традиционным еврейским ценностям. Он стал изучать иудаизм и каббализм,

еврейские священные тексты и еврейское законодательство, и постепенно этот интерес начал играть важную роль в его творчестве.

В 1946 г. А. Барюк был назначен ассоциированным профессором на кафедру психиатрии Парижского университета. Известно, что он претендовал на пост заведующего кафедрой, но не получил его по двум причинам: во-первых, из-за своей национальности (в послевоенной Франции антисемитизм все еще был достаточно распространенным явлением), а во-вторых, из-за своих взглядов, считавшихся в то время во Франции достаточно вызывающими и экстравагантными (А. Барюк был резко настроен против ЭСТ и КСТ, против ИКТ и лоботомии, и, поскольку он отвергал практически все существовавшие тогда эффективные методы лечения, коллеги считали его «закоснелым консерватором» и «законченным ретроградом», что и вызывало к нему негативное отношение; в действительности же А. Барюк таковым не был — он лишь мечтал найти эффективные лекарственные методы, словно предвидя будущее открытие психотропных средств, существовавшие же тогда биологические методы лечения считал негуманными) [Healy, 2004].

Как указывает историк психиатрии Дэвид Хейли, в некотором смысле для развития психиатрии и психофармакологии даже хорошо, что А. Барюк не был назначен заведующим кафедрой психиатрии Парижского университета и директором клиники Святой Анны (этот пост был отдан Ж. Деле). А. Барюк еще до опубликования работ Ж. Деле и П. Деникера и независимо от впервые обнаружившей этот эффект Симоны Курвуазье показал, что хлорпромазин вызывает у экспериментальных животных каталепсию, и этот его результат, в отличие от наблюдений С. Курвуазье, был опубликован. А поскольку А. Барюк еще в 1930-х годах показал, что каталепсию у экспериментальных животных вызывает мескалин, и предложил считать это эквивалентом кататонии у человека и экспериментальной моделью шизофрении, когда он обнаружил сходные каталептогенные свойства у хлорпромазина, для него представлялось логичным, что хлорпромазин никак не может лечить шизофрению, наоборот, он должен ее вызывать! [Healy, 2004]. Лишь спустя несколько лет после открытия Ж. Деле А. Барюк признал свою ошибку и согласился с тем, что каталепсия у животных — эффект неспецифический и что в случае хлорпромазина она является эквивалентом экстрапирамидных нарушений, а в случае мескалина и ЛСД — эквивалентом истинной кататонии у человека, поэтому хлорпромазин действительно может помогать больным шизофренией, в то время как мескалин и ЛСД

могут служить ее экспериментальными моделями [Healy, 2004]. Таким образом, если бы заведующим кафедрой психиатрии и директором клиники Святой Анны был назначен А. Барюк, а не Ж. Деле, то история могла бы пойти по другому пути: с немалой вероятностью А. Барюк тогда отверг бы или запретил эксперименты с хлорпромазином, считая, на основании его каталептогенности, что он может вызывать шизофрению.

Тем не менее научный вклад А. Барюка огромен, поскольку именно ему принадлежит заслуга изобретения первой экспериментальной модели шизофрении. Для того чтобы привлечь внимание коллег к своему открытию, А. Барюк периодически бродил по больнице Шарантон с опоенными мескалином, застывавшими у него на плече в странных позах различными птицами: голубями, охотничьими соколами. Однако важность его открытия, позволившего впоследствии надежно тестировать новые экспериментальные АП на животных, в то время была не понята и даже осмеяна коллегами [Healy, 2004].

В 1961 г. он был назначен директором лаборатории экспериментальной психопатологии в Центре социальной психиатрии, а за свои художественные работы и исторические этюды был введен в почетную галерею Парижской школы искусств. Кроме того, он также был президентом Парижского медико-психологического общества, президентом Общества иудейской медицины (стремившегося соединить гуманистические принципы иудаизма с медициной), основателем и первым президентом Общества Моро де Тур, пропагандировавшего важность, наряду с лекарствами, гуманного отношения к больным со стороны не только врачей, но и общества, а также необходимость социальных реформ и социореабилитационных мер для улучшения психического состояния больных.

В 1965 г. А. Барюк был назначен полным профессором Медицинской школы Парижа и в том же году был избран «бессмертным», как называли членов Французской академии наук, а также членом Академии медицинских наук [Краткая биографическая справка...].

Один из знаменитых учеников А. Барюка — Анри Элленбергер.

А. Барюк активно интересовался разработками в области психофармакологии (более того, как уже было отмечено, он в некотором смысле предвидел само ее появление). Он также был активным сторонником восходящей еще к Филиппу Пинелю, освободившему больных от чрезмерных стеснений, вязок и смирительных рубашек, традиции «моральной психиатрии», апеллировавшей к гуманизму, моральным и религиозным ценностям.

На этом основании А. Барюк отвергал не только такие биологические методы, как ЭСТ или ИКТ, не говоря уже о лоботомии, но и психоанализ, поскольку считал его грубым и неправомерным вмешательством в психику и личную жизнь пациента. По мнению ученого, это неправильно, когда пациенту приписывают некие скрытые мотивы, потаенные мысли и желания и проводят типичный для психоаналитиков «допрос в полицейском стиле», как он это называл. Кроме того, он указывал также, что психоаналитическая доктрина полностью отрицает альтруизм и доброе начало в человеке и придает слишком большое значение Эго и эгоизму, подавленному либидо, гедонизму и гедонистическим устремлениям, индивидуализму — и тем самым практически «низводит представление о пациенте до уровня животного», против чего он решительно возражал.

Как писал А. Барюк, вследствие такого подхода психоанализ разрушает мораль, причем не только у самого пациента, но и у психоаналитиков, и вызывает либо оправдывает агрессивность. В самом деле, одной из любимых манер психоаналитиков в ответ на критику было обвинить оппонента в наличии у него психического заболевания или неких скрытых потаенных мотивов вместо серьезного ответа по существу, что, несомненно, подтверждало тезис А. Барюка об имманентной агрессивности, присущей психоаналитикам. Он также указывал, что любимый психоаналитиками прием «терапевтического переноса» сам по себе может иметь вредные последствия для психики и даже вызвать болезнь. А характерный для психоанализа поиск «ответственных за заболевание» среди членов семьи и родителей, а также внешних причин болезни, нередко в далеком прошлом, среди «детских психотравм пациента», притом нередко вымышленных, А. Барюк называл вредным и разрушительным и для самого больного, и для его семьи, указывая, что это может способствовать выработке у пациента «психологии жертвы» и снятию с себя ответственности за свое поведение и действия, а также к конфликтам, разводам и «внутренним войнам» в семье. Наконец, согласно А. Барюку, если процесс психоанализа продолжается слишком долго, это приводит к ослаблению волевых качеств пациента, развитию у него патологической привязанности к психоаналитику и стремления переложить как можно больше ответственности на него, к падению внутренней моральной энергии и к чрезмерной зацикленности и сосредоточенности на самом себе, на своем состоянии и своих переживаниях.

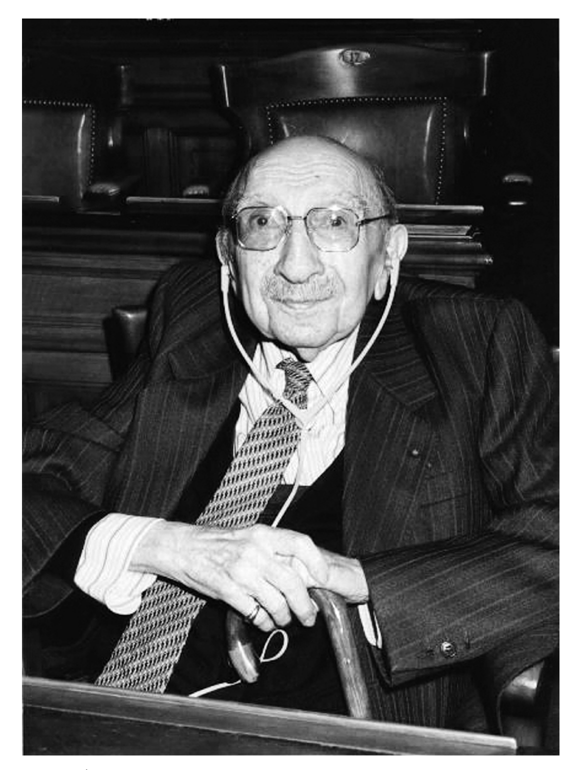
Еще более грубым и недопустимым вмешательством в психику пациента А. Барюк считал гипноз, особенно его директивную

разновидность. Вместе с тем он отнюдь не был противником психотерапии как таковой — он лишь отрицал некоторые ее конкретные разновидности, а именно психоанализ и гипноз (который он до конца жизни презрительно именовал «месмеризмом») [Healy, 2004]. После же появления экзистенциально-гуманистических и клиент-центрированных методик он стал одним из их активных сторонников.

А. Барюк был последовательным противником лоботомии и в целом психохирургических операций, справедливо указывая на их необратимость и нередко тяжкие последствия: «Самая тяжелая и горькая из битв в моей жизни — это битва против лоботомии. Моя враждебность к этому методу начинается с того самого дня, когда он впервые появился <...>. Моя борьба против необоснованного использования электрошока и против лоботомии отняла у меня много лет, и я очень рад тому, что дожил до того дня, когда аргументы, которые выдвигали я и мои сторонники, наконец услышаны и восприняты практически всеми в мире <...>. Я всегда числил себя среди самых последовательных оппонентов этой методики, которую я всегда считал жестокой, опасной и абсурдной. Я всегда верил в принцип, который исповедую и сегодня: строгие научные данные (не такие, как для лоботомии, имеется в виду, а действительно строгие) должны соединяться с принципами гуманности, с гуманным подходом к больным» [Mariategui, 2002].

Кроме того, А. Барюк активно выступал против «шоковых методов терапии» (КСТ, ЭСТ, ИКТ, а позже и АКТ), против злоупотребления психотропными препаратами и необоснованного их назначения либо необоснованного завышения их доз, а также против чрезмерных ограничений и стеснений свободы больных, которые он считал способствующими развитию у пациентов инфантилизма и безответственности («связанный больной никогда не сможет научиться контролировать свою агрессивность»), а также их отчуждению и изоляции от персонала и общества [Официальная историография Анри Барюка].

Несмотря на то что многие из высказанных ученым положений можно в гипертрофированном виде услышать ныне от так называемых антипсихиатров, сам А. Барюк таковым отнюдь не был и всегда решительно возражал, когда антипсихиатрическое движение «поднимало на щит» его высказывания. Наоборот, он последовательно защищал право пациентов на получение своевременной, качественной и, что он особенно подчеркивал, *гуманной* психиатрической помощи.



Анри Барюк в последние годы жизни

А. Барюк также отвергал и критиковал теорию «органодинамизма», выдвинутую Анри Эем, считая ее чрезмерно материалистичной и механистичной и слишком упрощенной. Примерно схожие причины побуждали его критиковать когнитивно-поведенческую психотерапию. Признавая ее прагматичность и эффективность, простоту применения, А. Барюк указывал также, что она тоже страдает упрощенчеством и механистичностью и сводит причины страдания к некоему ограниченному набору неправильных когнитивных и поведенческих шаблонов, а методы избавления от страдания — к исправлению этих паттернов. Себя же он считал сторонником экзистенциально-гуманистического направления в психотерапии и гуманистического направления в психиатрии.

А. Барюк был автором множества книг и статей. В частности, в 1932 г. он написал основополагающую статью о патогенезе кататонии и способе вызывания экспериментальной кататонии у животных с помощью бульбокапнина или мескалина [Baruk, 1932]. В 1938 г. он написал книгу об экспериментальной и клинической психиатрии,

а в 1945 г. — о «моральной психиатрии», социальной психиатрии, об экспериментальной и клинической психиатрии, их взаимоотношениях и взаимопроникновении [Baruk, 1938; 1945]. В 1963 г. вышла еще одна его книга — о социальной психиатрии, а в следующем, 1964 г., — книга о психозах и неврозах, где он, в частности, подчеркивал, что грань между ними не настолько жесткая, насколько принято считать, что больные с психозами не являются «умалишенными» или «сумасшедшими» и что каждый здоровый человек, подвергшийся достаточно сильному стрессу, может испытать реактивный психоз [Baruk, 1963; 1964]. Помимо психиатрии он писал также об истории медицины [Baruk, 1975], об иудаизме и его истории, о еврейской религиозной философии [Baruk, 1970; 1981].

В 1972 г. книгу А. Барюка о том, как современная наука видится в свете еврейской культурной традиции, еврейской цивилизации и принципов праведничества («цедек»), о принципах гуманизма и попытке спасти человечество от физического и духовного рабства, каковой попыткой, по его мнению, является еврейская религия и традиция, перевели на английский язык [Baruk, 1972]. В 1978 г. на английский перевели другую его важную книгу — о результатах полувекового опыта нейропсихиатрии и о том, что пациенты психиатрических клиник — такие же люди, как и здоровые [Baruk, 1978].

Анри Барюк прожил очень долгую и плодотворную жизнь и умер 14 июня 1999 г. в Сент-Маврикии (Валь-де-Марне) в возрасте 101 года.

Литература

1. Baruk (Henri) [Краткая биографическая справка о члене Академии медицинских наук Франции]. Доступ: http://www.biusante.parisdescartes.fr/histoire/biographies/index.php?cle=4782 (дата обращения: 09.07.2016).
2. Baruk H. La psychiatrie sociale. PUF, 1955.
3. Baruk H. Psychiatrie: médicale, physiologique et expérimentale: sémeiologie, thérapeutique. PUF, 1938.
4. Baruk H. Psychiatrie morale expérimentale, individuelle et sociale haines et réactions de culpabilité. PUF, 1945.
5. Baruk H. Psychoses et névroses. PUF, 1964. Vol. 221.
6. Baruk H. Tsedek, droit hébraïque et science de la paix. FeniXX, 1970.
7. Baruk H. Tsedek: Modern science reviewed in the light of the Hebraic Civilization. An attempt to save man from physical and spiritual enslavement, 1972.

8. Baruk H., Laborde J. Des hommes comme nous: mémoires d'un neuropsychiatre. R. Laffont, 1976.
9. Baruk H., Laborde J. Patients are people like us: The experiences of half a century in neuropsychiatry. Morrow, 1978.
10. Baruk H., Sommer R. Civilisation hébraïque et science de l'homme. 1965.
11. de Jong H.H., Baruk H. La catatonie expérimentale par la bulbocapnine: étude physiologique et clinique. Masson, 1930.
12. Healy D. The creation of psychopharmacology. Harvard University Press, 2009.
13. Henri (Mark) Baruk [Официальная историография Анри Барюка]. Доступ: http://psychiatrie.histoire.free.fr/pers/bio/baruk.htm (дата обращения: 09.07.2016).
14. Mariategui J. Necrologia Henri Baruk (1897–1999) // Revista de Neuro-Psiquiatría. 2002. Vol. 65. P. 9–95.

Карл Бонхеффер (Karl Bonhoeffer)
(1868–1948)

КАРЛ БОНХЕФФЕР: УЧЕНЫЙ И ПРОТИВОРЕЧИВАЯ ИСТОРИЧЕСКАЯ ЛИЧНОСТЬ

Карл Людвиг Бонхеффер родился 31 марта 1868 г. в Нересхайме (южная Германия) в семье Жюли и Фридриха Бонхеффер. С 1874 по 1878 г. учился в средней школе в Тюбингене, в 1886–1887 гг. проходил военную службу в Штутгарте. С 1887 по 1892 г. изучал медицину в университетах Тюбингена, Берлина и Мюнхена. После получения высшего медицинского образования К. Бонхеффер получил должность директора клиники для «душевнобольных преступников» в г. Вроцлаве. Там он начал свои научные исследования о влиянии алкоголя на организм и обусловленных им дегенеративных процессах в мозге. За время работы там он также сделал свои первые наблюдения о принципиальной возможности и критериях разграничения (дифференциальной диагностики) острых экзогенных реакций и эндогенных психозов. Результаты этих наблюдений, в дальнейшем неоднократно развитые и дополненные им, собственно, и обеспечили К. Бонхефферу в будущем научное признание [Meyer, 2000]. В 1897 г. он представил свою диссертацию на соискание ученой степени доктора медицины, посвященную изучению алкогольного делирия [Meyer,

2000]. В 1898 г. К. Бонхеффер женился на Поле фон Хаас. В последующем у них родились восемь детей [Neumärker, 2007]. Один из его детей, Дитрих Бонхеффер, был известным в германской истории антифашистом, участником германского антифашистского подполья.

В 1904 г. К. Бонхеффер был избран на должность профессора кафедры психиатрии в Университете Н. Бреслау, где он работал вместе с Карлом Вернике (1848–1905), видным неврологом и психиатром, известным своими исследованиями афазии [Ströhle et al., 2008]. В 1908 г. К. Бонхеффер опубликовал первое описание и классификацию симптоматических психозов («острый экзогенный тип реакции»), что дало возможность проводить дифференциальную диагностику между экзогенными (например, острыми инфекционными или интоксикационными) и эндогенными психозами (например, шизофренией) [Bonhoeffer, 2008]. В этой работе ученый впервые подчеркнул, что именно симптом нарушения сознания или изменения уровня сознания, по его мнению, характеризует экзогенные психозы, такие как делирий, и служит надежным дифференциально-диагностическим признаком для их отграничения от эндогенных психозов [Ströhle et al., 2008]. Забегая вперед, отметим, что и по сей день делириозные и аментивные синдромы классифицируются как синдромы нарушенного сознания (попадая в ту же группу экзогенно-органических синдромов, что и оглушенность, сомноленция, сопор и кома, определяющим для которых тоже является признак изменения уровня сознания), а не как острые психотические состояния (как, например, острый параноид). Эта классификация К. Бонхеффера была новаторской для его времени. Кроме того, в своей работе он впервые четко показал, что количество различных психопатологических синдромов в психиатрии достаточно ограничено (психопатологические синдромы — например, делириозный, депрессивный, галлюцинаторно-бредовый и др.), в частности, ограничен тот набор синдромальных психопатологических реакций, с помощью которых организм отвечает на различные неблагоприятные экзогенные воздействия (инфекции, интоксикации и др.), соматические нарушения, органические повреждения мозга [Ströhle et al., 2008]. Таким образом, К. Бонхеффер показал, что эти психопатологические синдромы являются этиологически разнородными и нозологически неспецифичными [Ströhle et al., 2008]. Его работа заложила основы современной общей психопатологии и ее отделения от частной психопатологии. До К. Бонхеффера в психиатрии доминировал описательный, а не аналитический взгляд на психические заболевания (описывались конкретные психические

расстройства, но практически не делалось попыток вычленить общие или сходные психопатологические синдромы и феномены, классифицировать и изучать их отдельно от частных случаев психопатологии, в отрыве от конкретной нозологии, т.е. практически не существовало общей психопатологии как научной дисциплины в психиатрии). Выводы К. Бонхеффера противопоставлялись утверждению Э. Крепелина о том, что психопатологические синдромы и феномены и связанные с ними психиатрические фенотипы больных нозологически специфичны и позволяют однозначно идентифицировать нозологическую природу заболевания. Таким образом, К. Бонхеффер предвосхитил современный взгляд на то, что психопатологические синдромы и феномены и связанные с ними психиатрические фенотипы могут быть этиологически, генетически, биохимически неоднородны, иметь разную природу и механизмы развития, возникать в рамках разных заболеваний, но тем не менее быть внешне феноменологически очень сходными [Ströhle et al., 2008].

В 1912 г. К. Бонхеффер переехал в Берлин и был назначен директором отделения неврологии и психиатрии знаменитой берлинской университетской клиники «Шарите», где он проработал до 1938 г., вплоть до своего выхода на пенсию. Под его руководством работали такие ставшие в будущем знаменитостями врачи-психиатры и неврологи, как Ганс Герхард Крейцфельд, Франц Крамер, Эрвин Штраус, Артур Кронфельд, Лотар Калиновски, Макс Шеллер [Neumärker, 2007]. В клинике «Шарите» К. Бонхеффер также занимался исследованием психопатологии морфинизма и кокаинизма и возможностей их лечения. Для описания психопатологических изменений, происходящих с человеком после вынужденного окончания трудовой карьеры и выхода на пенсию, К. Бонхеффер ввел понятие «пенсионный невроз». Он также впервые установил большое значение точного и подробного описания психопатологических синдромов и их тщательного анализа с позиций общей психопатологии для дифференциальной диагностики психических заболеваний и был первым, кто увидел и подчеркнул тесную этиологическую связь между энцефалопатией Вернике и Корсаковским психозом [Nickel, 1990]. Поскольку вскоре стало известно, что энцефалопатия Вернике вызывается дефицитом тиамина и что своевременное применение высоких его доз способно предотвратить развитие данного состояния, а уже развившееся, оно достаточно часто поддается терапевтическому воздействию тиамина, открытие К. Бонхеффером связи между энцефалопатией Вернике и Корсаковским психозом имело большое практическое

значение. Именно благодаря этому открытию и последующему выявлению терапевтической и профилактической эффективности тиамина при энцефалопатии Вернике с 1920-х годов количество больных с Корсаковским психозом среди пациентов психиатрических клиник значительно снизилось. К несомненным научным заслугам К. Бонхеффера относятся также первое описание хореических и атетозных движений при ревматической хорее (названных им Bindearm-хореей, что в переводе означает «хорея с приведением рук к туловищу»), введение понятия органического, или симптоматического, психоза и первое подробное описание его клинической картины [Neumärker, 2007].

Однако К. Бонхеффер при этом был и весьма противоречивой фигурой в истории психиатрии. Так, он стал активным членом НСДАП и еще в 1920 г., когда она только была основана, участвовал в разработке той части ее программы, где говорилось о необходимости принудительной стерилизации психически больных, а также гомосексуалов и лесбиянок (которые, напомним, в то время также считались психически больными), и в принятии соответствующих решений. Кроме того, К. Бонхеффер преподавал в университете курс по «научной» принудительной стерилизации, который включал информацию о том, какие психические заболевания, по его мнению и указанию НСДАП, подлежат такой «терапии» и каковы критерии их отнесения к данному перечню [Gerrens, 1996]. Справедливости ради следует отметить, что идея о гуманном отношении к психически больным и их правах в то время вовсе не была общепринятой в психиатрии даже в странах, не пораженных нацизмом, и эксперименты с принудительной стерилизацией, соответствующие законы и практика или хотя бы нетабуированное обсуждение подобных идей в те годы имели место и в Швеции, и в Канаде, и в США, и во многих других государствах [Dowbiggin, 1997].

Следует также отметить, что К. Бонхеффер относился к идее принудительной стерилизации психически больных (которую в основном поддерживал) как серьезный ученый, а не как идеологический активист. В частности, поддерживая саму идею, он, тем не менее, указывал, что евгенический подход к данной проблеме не может быть успешным и не в состоянии избавить немецкую нацию от психически больных в следующих поколениях, поскольку только люди с явными признаками заболевания могут быть выявлены и принудительно стерилизованы, в то время как носители наследственных факторов болезни, скрытых (латентных, бессимптомных) или легких (малосимптомных, стертых) ее форм останутся вне сферы действия программы

стерилизации, и их гены в следующих поколениях могут снова привести к появлению тяжелобольных людей, а способов своевременного выявления таких бессимптомных носителей не имеется [Helmchen, 2015]. Кроме того, К. Бонхеффер считал, что принудительной стерилизации в любом случае должны подлежать только лица с тяжелыми, но не с легкими или умеренными формами заболевания, т.е. исповедовал ограничительный подход к данному вопросу. Это отразилось и на его практической деятельности в качестве консультанта суда по принудительной стерилизации психически больных. Имеющиеся документы показывают, что в тех случаях, когда К. Бонхеффер принимал непосредственное участие в его заседаниях в качестве консультанта (а он был им в период с 1934 по 1941 г.), из 126 случаев, когда на рассмотрение выносился вопрос о целесообразности принудительной стерилизации конкретного больного, он дал положительное (в пользу стерилизации) экспертное заключение в 57 (45,2%) случаях [Gerrens, 1996]. Сравнивая этот показатель со статистикой других «экспертов по стерилизации», мы можем увидеть, что К. Бонхеффер был далеко не самым жестокосердным среди них, так как средний показатель частоты вынесения положительных заключений в немецких судах в период с 1934 по 1936 г., когда в основном и проходила массовая принудительная стерилизация, был гораздо выше — 88,8% [Gerrens, 1996].

В Германии и до прихода НСДАП к власти антисемитизм на бытовом и корпоративном уровне был весьма широко распространен, а в период правления национал-социалистов стал частью официальной государственной политики. Между тем в отделении неврологии и психиатрии университетской клиники «Шарите», которым К. Бонхеффер руководил, под его началом работали около 30 врачей-евреев [Gerrens, 2001]. В 1933 г., когда началось массовое преследование евреев в Германии (сначала увольнения, запреты на занятие определенными профессиями и определенных должностей, лишение ученых степеней, затем лишение гражданства, закон об обязанности носить желтую «звезду Давида» на груди и спине и в конце концов помещение в концлагерь), многие из его учеников и помощников попали под эти репрессии [Gerrens, 2001]. Интересно отметить, что, хотя К. Бонхеффер сам был членом НСДАП и активным сторонником нацистского режима, он, тем не менее, как мог, старался защитить своих сотрудников-евреев. Однако, несмотря на эту поддержку и защиту, в конце концов все врачи-евреи, работавшие под его началом, были уволены, лишены нацистским режимом ученых

степеней и званий и вынуждены эмигрировать, чтобы спастись от дальнейших преследований [Gerrens, 2001]. Всем им К. Бонхеффер дал положительные рекомендации, которые помогли им найти работу в других странах. Многие его ученики-евреи впоследствии говорили, что вмешательство К. Бонхеффера «спасло жизнь им и их семьям» [Gerrens, 2001].

Известно, что, как позже чистосердечно признавался сам К. Бонхеффер, он не занял решительную позицию против политики нацификации немецких университетов, начатой вскоре после прихода к власти нацистской партии (согласно этой политике сначала весь руководящий состав университетов вплоть до заведующих кафедрами, а затем постепенно и профессорско-преподавательский состав заменялись членами НСДАП вне зависимости от их научных заслуг и того, кто занимал эти должности до них; неблагонадежные преподаватели, в первую очередь евреи, увольнялись, «патриотизировались» программы преподавания и др.) [Lifton, 1988]. В этой связи неудивительно, что в полном соответствии с объявленной нацистами программой «нацификации» вузов после выхода К. Бонхеффера на пенсию в 1938 г. его место заведующего отделением неврологии и психиатрии в университетской клинике «Шарите» и заведующего кафедрой психиатрии и неврологии в Берлинском университете занял еще более активный нацист Максимилиан де Кринис (1889–1945). Это произошло вопреки воле декана, ученого совета медицинского факультета Берлинского университета и руководства клиники «Шарите» и вопреки мнению самого К. Бонхеффера, который считал М. де Криниса «выскочкой», поднявшимся благодаря своей политической активности, а не научным или клиническим способностям [Ströhle et al., 2008]. М. де Кринис был не только членом НСДАП, но и участником элитной штурмовой группы, предназначенной для защиты нацистского режима и карательных операций, так называемой СС («*Schutzstaffel*», в переводе — «Эшелон защиты»). Позже СС, НСДАП и гестапо были признаны Нюрнбергским трибуналом преступными организациями (т.е. немец, состоявший в СС, в руководстве НСДАП или работавший в гестапо, считается нацистским преступником по факту принадлежности к этим карательным организациям независимо от наличия доказанных фактов его личного участия в военных преступлениях нацизма; это, однако, не распространяется на солдат вермахта и рядовых членов НСДАП, преступность которых устанавливается индивидуально) [Ströhle et al., 2008]. После 1945 г.

К. Бонхеффер раскаялся в своих прежних нацистских взглядах и активно участвовал в послевоенной организации психиатрии в Западном Берлине [Ströhle et al., 2008]. В 1948 г. он стал почетным членом АПА [Ströhle et al., 2008]. Его лекции не отличались блеском (он не был хорошим оратором), однако всегда были тщательно подготовлены, содержательны и качественны [Meyer, 2000]. Он был очень плодовитым ученым и опубликовал 166 печатных работ [Meyer, 2000]. После своего отречения от нацизма К. Бонхеффер политически позиционировал себя как правого либерала, называя себя ученым с «христианско-демократическим мировоззрением» [Neumärker, 1990], и действительно выступал с либеральных политических позиций [Gerrens, 1996].

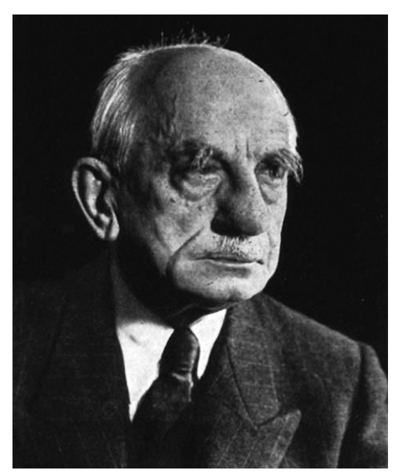
Участие К. Бонхеффера в разработке и практическом внедрении программы принудительной стерилизации психически больных и его борьба в защиту своих еврейских коллег и учеников от репрессий до сих пор являются предметом острых этических и политических дискуссий в Германии, приводя к противоречивым оценкам его личности. Действительно, эти два направления находятся на противоположных полюсах, характеризующих его деятельность в период нацистского режима [Gerrens, 2001]. Важно, однако, другое. Введенные К. Бонхеффером в научный оборот идеи, термины и понятия (например, отделение симптоматических, органических и экзогенных психозов от эндогенных по клиническим признакам — на основании синдромального психопатологического анализа или идея об этиологической неоднородности и определенной нозологической неспецифичности ряда психопатологических синдромов, да и сам предмет общей психопатологии) сохранили свое значение до сих пор. Идеи К. Бонхеффера в их современном, несколько измененном виде отражены и в системах классификации психических болезней, таких как МКБ-10 или DSM–IV, которые тоже основаны на синдромальном, а не на нозологическом принципе и тоже отделяют экзогенные, симптоматические и органические психические заболевания от эндогенных, правда, используют при этом вместо терминов «синдром Бонхеффера» или «тип реакции Бонхеффера» более современные термины [Ströhle et al., 2008]. Как и его сын, теолог и антифашист Дитрих Бонхеффер, К. Бонхеффер категорически отвергал идею эвтаназии в германской медицине, в том числе эвтаназию психически больных, продвигавшуюся нацистами. По религиозным убеждениям, будучи христианином, он также отвергал предложения о добровольной эвтаназии для неизлечимых больных (например, с онкологическими заболеваниями),

неоднократно выдвигавшуюся позже, уже в демократической ФРГ [Neumärker, 2007].

Через шесть месяцев после своего 80-го дня рождения и через год после того, как он отпраздновал со своей женой «золотую свадьбу», К. Бонхеффер умер от инсульта. Случилось это 4 декабря 1948 г. Спустя несколько лет, 1 февраля 1951 г., рядом с ним была похоронена его жена Пола [Meyer, 2000].

Литература

1. Bonhoeffer K. Zur frage der klassifikation der symptomatischen psychosen // Berl Klin Wochenschr. 1908. Vol. 45. S. 2257–2260.
2. Burleigh M. The Third Reich: A new history. Pan, 2000.
3. Dowbiggin I.R. Keeping America sane: Psychiatry and eugenics in the United States and Canada, 1880–1940. Cornell University Press, 1997.
4. Gerrens U. A psychiatrist under the Nazi dictatorship — Karl Bonhoeffer's commitment to racially and politically persecuted colleagues // Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie. 2001. Vol. 69. No. 7. P. 330–339.
5. Gerrens U. Medizinisches Ethos und theologische Ethik: Karl und Dietrich Bonhoeffer in der Auseinandersetzung um Zwangssterilisation und 'Euthanasie' im Nationalsozialismus. Vol. 73. Oldenbourg Verlag, 2010.
6. Helmchen H. Bonhoeffer's position on sterilization of the mentally ill // Der Nervenarzt. 2015. Vol. 86. No. 1. P. 77.
7. Lifton R.J. The Nazi doctors: Medical killing and the psychology of genocide. Vol. 19. New York: Basic Books, 1986.
8. Meyer B. Jahre auf dem Psychiatrie-Lehrstuhl // Der Arzt Karl Bonhoeffer (1868–1948) Berlinische Monatsschrift. 2000. Vol. 9. S. 124–132.
9. Neumärker K.J. Karl Bonhoeffer (31.3.1868–4.12.1948) // Psychosomatik und Konsiliarpsychiatrie. 2007. Vol. 1. No. 3. P. 179–183.
10. Neumärker K.J. Karl Bonhoeffer: Leben und Werk eines deutschen Psychiaters und Neurologen in seiner Zeit. Springer, 1990.
11. Nickel B. The Korsakoff concept of Karl Bonhoeffer and its relation to the psychometrics of amnestic disorders // Psychiatrie, Neurologie, und medizinische Psychologie. 1990. Vol. 42. No. 1. P. 42–50.
12. Ströhle A. et al. Karl Bonhoeffer (1868–1948) // American Journal of Psychiatry. 2008. Vol. 165. No. 5. P. 575–576.



Освальд Бумке (Oswald Bumke)
(1877–1950)

ОСВАЛЬД БУМКЕ: ГОРДОСТЬ НЕМЕЦКОЙ ПСИХИАТРИИ — КОНСУЛЬТАНТ ЛЕНИНА И ЗАЛОЖНИК НАЦИСТСКОЙ ГЕРМАНИИ

Освальд Бумке — одна из центральных фигур немецкой психиатрии XX в. Он оказал значительное влияние на ее развитие и наряду с такими учеными, как Эмиль Крепелин, Ойген Блейлер, является одним из самых известных и часто упоминаемых ее представителей [Steinberg, 2008].

Освальд Бумке родился 25 сентября 1877 г. в Штольпе, провинция Померания. Его родители были выходцами из среднего класса: отец Альберт Бумке (1843–1892) — сыном пивовара, а мать Эмма (1850–1914) — дочерью владельца завода Карла Вестфаля. Отец О. Бумке был врачом-терапевтом и ассистентом Рудольфа Вирхова, но не занимался научной карьерой. Он умер в возрасте 49 лет, когда Освальду было 15 [Schimmelpenning, 1993]. Его брат Эрвин стал адвокатом и позже — председателем Верховного суда Германии, причем сохранял этот пост и в период нахождения нацистов у власти [Hippius et al., 2008].

Известно, что во время учебы в школе О. Бумке проявлял интерес к точным наукам (особенно к математике) и даже хотел стать учителем, но затем все-таки выбрал профессию врача. Свое высшее медицинское образование он начал в Университете Фрайбурга, продолжил в Лейпцигском университете, а закончил в Университете Киля, где и получил докторскую степень [Zeidman, 2011].

В 1901 г. он начал свою врачебную карьеру в психиатрической клинике г. Фрайбурга в качестве ассистента врача. Там он работал под руководством известного психиатра Альфреда Гоша, одного из самых яростных критиков «естественной» нозологической классификации Эмиля Крепелина [Schimmelpenning, 1993]. Известно, что О. Бумке первоначально вовсе не собирался становиться именно психиатром и пришел на работу в психиатрию совершенно случайно [Dening, Berrios, 1991]. Более того, сохранились сведения о том, что он позже нашел психиатрию «скучной» и начал искать другую работу [Hippius et al., 2008]. В частности, имеются данные, что дядя О. Бумке после смерти своего младшего брата предложил Освальду стать директором принадлежавшего ему завода. Тем не менее О. Бумке предпочел все-таки остаться в медицине и во Фрайбурге [Schimmelpenning, 1993].

Как это было принято в немецких университетах в то время, для получения профессорского звания О. Бумке написал вторую диссертацию по зрачковым реакциям, озаглавленную «Изменения диаметра зрачка при различных душевных и нервных болезнях» (*Die Pupillenstörungen bei Geistes-und Nervenkrankheiten*) [Bumke, 1904]. В том же, 1904 г. он также опубликовал обширный обзор литературы о доказательствах наличия и о значении аномалий зрачковых реакций в диагностике неврологических и психических заболеваний. В частности, он полагал, что определенные аномалии зрачковых реакций могут подтвердить диагноз «раннего слабоумия», *dementia praecox*, т.е., говоря сегодняшним языком, шизофрении. Внимание О. Бумке к зрачковым реакциям психически больных основывалось, в частности, на том известном факте, что одним из важных симптомов весьма распространенного тогда нейросифилиса («прогрессивного паралича») была анизокория. Мидриаз, возникающий на фоне депрессивных, тревожных состояний при психомоторном возбуждении, также был известен и описан давно, до работ О. Бумке. Однако именно ему принадлежит заслуга систематизации всех данных, которые были известны на тот момент, о характере зрачковых реакций при разных психических и неврологических заболеваниях. В своей работе 1904 г. он также впервые описал и исследовал

симптом преходящего спонтанного расширения зрачков, сопровождающийся одновременно отсутствием нормальной мидриатической реакции на психическое переживание или болевое раздражение. Этот симптом даже впоследствии был назван в его честь — симптом Бумке [Firkin, Whitworth, 2002].

С 1906 по 1913 г. О. Бумке продолжил работать в психиатрической клинике г. Фрайбурга уже в звании старшего врача. В 1910 г. ему дали должность доцента в Университете Фрайбурга. Следует отметить, что в тогдашней немецкой психиатрии профессор — это и ученое звание, на которое может претендовать лишь человек, защитивший профессорскую диссертацию, что О. Бумке и сделал в 1904 г., и должность в университете, которую мог занимать лишь человек, имевший профессорское звание, в то время как доцент — это должность. В 1914 г. О. Бумке пригласили на профессорскую должность в Университет г. Ростока. Там он преподавал и проводил свои исследования в период с 1914 по 1916 г. Однако он был крайне недоволен условиями работы и желал оттуда уйти, поэтому в 1915 г., после смерти Алоиса Альцгеймера, бывшего директором университетской психиатрической клиники и по совместительству профессором и заведующим кафедрой психиатрии Университета г. Бреслау, О. Бумке с радостью принял предложение возглавить кафедру психиатрии и психиатрическую клинику этого университета [Zeidman, 2011]. Уже в 1919 г., будучи в Бреслау, О. Бумке написал свой первый «Учебник по психиатрии» («*Lehrbuch der Geisteskrankheiten*») [Koehler, Stahnisch, 2014].

В немецкой психиатрии и вообще в медицинской науке существовала традиция «не сидеть долго на одном месте», в соответствии с которой ученые время от времени меняли место работы и город, перемещаясь из университета в университет, обогащая местные научные школы своими знаниями и в то же время приобретая новые знания сами. В соответствии с этой традицией О. Бумке в 1921 г. снова сменил место работы и занял должность профессора и заведующего кафедрой психиатрии и неврологии в Университете г. Лейпцига. Там он проработал с 1921 по 1924 г. [Schimmelpenning, 1993]. В Лейпциге он завязал дружбу с Павлом Флексигом, с которым работал там более 40 лет, преимущественно в области нейроанатомии и патологии головного мозга.

Когда у первого главы советского правительства, В.И. Ленина, в марте 1923 г. случился инсульт, О. Бумке пригласили в Москву в качестве консультанта. Первоначально он планировал пробыть

в советской столице три дня, но в итоге остался там более чем на 7 недель — с марта по май 1923 г. [Firkin, Whitworth, 2002]. О. Бумке был первым западным врачом, который консультировал В.И. Ленина и, таким образом, «прорвал» своеобразную научно-медицинскую блокаду Советского Союза, сложившуюся в начале 1920-х годов, когда на Западе доминировало мнение, что «коммунистический режим — это ненадолго, а потому и выстраивать с ним какое-либо сотрудничество нет необходимости» [Hippius et al., 2008]. Именно О. Бумке определил, кого еще из западных врачей следует пригласить для консультирования В.И. Ленина, и сформировал консилиум, в который вошли Макс Монахини из Гамбурга, Оскар Штрюмпель и Отфрид Ферстер из Бреслау, Соломон Геншен из Швеции. Во время своего пребывания в Москве О. Бумке познакомился с Львом Троцким и Карлом Радеком, от которых у него сложилось положительное впечатление [Bumke, 1952].

В апреле 1924 г. О. Бумке пригласили возглавить кафедру психиатрии в Мюнхене и стать директором университетской психиатрической клиники в этом городе, сменив на данном посту Эмиля Крепелина. Таким образом, О. Бумке должен был стать директором той самой клиники и заведующим той самой кафедрой, которую в 1904 г. основал Э. Крепелин и которая в децентрализованной немецкой психиатрии (где официально не было «главных» клиник, подобных госпиталю Сальпетриер во Франции) со дня ее основания неформально считалась «главной» и самой почетной в Германии. Это назначение знаменовало собой смену поколений и парадигм в немецкой психиатрии. Отношения между Э. Крепелином и О. Бумке, двумя выдающимися лидерами немецкой психиатрии того времени, к указанному периоду были весьма напряженными из-за различия их взглядов на продвигавшуюся Э. Крепелином концепцию «раннего слабоумия». Так, в октябре 1923 г., всего за несколько месяцев до назначения на принадлежавшую ранее Э. Крепелину должность заведующего кафедрой психиатрии и директора университетской психиатрической клиники в Мюнхене, О. Бумке прочитал лекцию, в которой поставил под большое сомнение правомерность выделения «раннего слабоумия» как самостоятельной нозологической формы и оспорил саму концепцию «раннего слабоумия» по Э. Крепелину как естественной сущности болезни. Во время своей лекции он задал залу прямой вопрос: «Что делать, если раннего слабоумия просто не существует?» Тезисы этой его лекции были опубликованы в немецкой печати всего за 6 недель до назначения О. Бумке в Мюнхен, что дополнительно

повысило напряженность в отношениях между двумя знаменитыми немецкими учеными [Bumke, 1924].

Кроме того, О. Бумке предложил собственную философско-психологическую теорию, отвергнув экспериментально-психологический подход Э. Крепелина [Steinberg, 2003]. Интересно, однако, отметить, что, несмотря на напряженные личные отношения с Э. Крепелином и отрицание его теории «раннего слабоумия», О. Бумке, тем не менее, признавал значительность его вклада в психиатрическую науку — и настолько, что считал его достойным стать нобелевским лауреатом и номинировал его кандидатом на Нобелевскую премию по медицине за 1923 г. Однако номинация не была одобрена Нобелевским комитетом. Вообще, как известно, в истории психиатрии всего три человека стали нобелевскими лауреатами за свои открытия именно в этой области, хотя достойных имен, несомненно, больше. В 1925 г. О. Бумке стал также соредактором одного из самых влиятельных в немецкой психиатрии и неврологии журналов «Архивы психиатрии и нервных болезней», а в 1928 г. был избран ректором Мюнхенского университета и проработал в этой должности одну полную каденцию [Schimmelpenning, 1993].

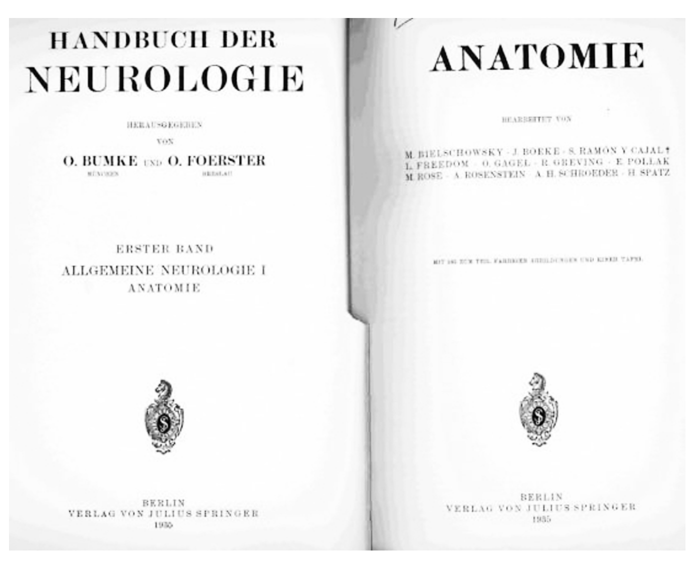
Работая в Лейпциге с 1921 по 1924 г., а затем в Мюнхене вплоть до середины 1930-х годов, О. Бумке продолжал заниматься научными изысканиями, что впоследствии заложило основу для его учебников и пособий по психиатрии и неврологии [Steinberg, 2008]. Кроме того, он был одаренным оратором, и его лекции всегда привлекали большое внимание научной общественности и собирали полные залы слушателей. О. Бумке также интересовался не только собственно академической психиатрией и неврологией, но и взаимоотношениями медицины и общества, психиатрии и общества, вопросами социальной психиатрии и другими пограничными между медициной и социальными науками проблемами. Известны, в частности, его труды о «культуре и дегенерации» (1912/1922): «дегенерация» в данном контексте понималась как «вырождение» при наследовании психических заболеваний в поколениях. О. Бумке критиковал не только Э. Крепелина, но и З. Фрейда, и полемизировал со взглядами последнего. В частности, он выступал в защиту представления о «единстве и неделимости души со всеми ее проявлениями, здоровыми и болезненными». Подобно унитарианцам, он утверждал, что человеческая душа едина, целостна и и не может быть разделена на сознательное «Я», сверхсознательное «Супер-Эго» и бессознательное или подсознательное «Оно». Таким образом, бросив вызов теории либидо как

единственной движущей силы человеческой психики и теории динамического бессознательного, он ослабил влияние З. Фрейда и психоанализа на немецкую научную психиатрию. Во многом именно активность О. Бумке и других критиков фрейдизма способствовала тому, что европейская психиатрия не «заразилась» на долгие десятилетия фрейдистским догматизмом, как это произошло в определенный период с психиатрией в США, а осталась научной.

В 1924 г. О. Бумке стал председателем научного отдела психиатрии Мюнхенского университета. Тогда же он, понимая важность доступности психиатрической помощи для населения и преодоления страха, недоверия к психиатрии и стигматизации психически больных, призвал увеличить объем стационарного и амбулаторного приема для таких пациентов.

О. Бумке был автором около 150 публикаций. Многие из них имели отношение не непосредственно к психиатрии, а к ее взаимосвязям с обществом и культурой, к периферийным вопросам психиатрической науки, а также касались философских и психологических проблем. Лишь небольшое количество его печатных работ носило классический клинико-психиатрический или клинико-психопатологический характер [Schimmelpenning, 1993]. В 1924 г. О. Бумке в соавторстве с О. Форстером опубликовал «Справочник по неврологии» [Bumke, 1924], а в 1928–1929 гг. вышел его знаменитый и впоследствии очень популярный 11-томный «Справочник по психическим заболеваниям» [Bumke, 1928]. В 1935–1937 гг. О. Бумке снова в соавторстве с О. Форстером опубликовал 17-томный «Справочник по неврологии» [Zeidman, 2011], который позже, уже в наше время, был признан одним из трех лучших справочников по неврологии, увидевших свет в XX в. [Koehler, Stahnisch, 2014]. Эти книги были очень популярны не только в Германии, но и за рубежом и резко повысили научную репутацию О. Бумке и его известность во всем мире [Hippius et al., 2008].

В свою очередь, О. Бумке в 1930-е годы сам оказался на месте З. Фрейда и Э. Крепелина, которых когда-то критиковал за «устаревшие взгляды» и в качестве более молодого преемника и соперника которых он воспринимался в 1920-е годы. Когда в 1930-е годы в психиатрию начали внедряться первые биологические методы лечения (пиротерапия, КСТ, ИКТ и затем ЭСТ), О. Бумке было уже почти 60 лет. Будучи, как и многие «старые» психиатры того времени, консервативным и подверженным терапевтическому нигилизму, он очень сухо и с большим недоверием отнесся к внедрению этих методик в психиатрическую практику. В частности, относительно ЭСТ он



HANDBUCH DER
NEUROLOGIE

HERAUSGEGEBEN
VON
O. BUMKE UND O. FOERSTER

ERSTER BAND
ALLGEMEINE NEUROLOGIE I
ANATOMIE

BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1935

ANATOMIE

BEARBEITET VON

M. BIELSCHOWSKY · J. BOEKE · S. RAMÓN Y CAJAL†
L. FREEDOM · O. GAGEL · R. GREVING · E. POLLAK
M. ROSE · A. ROSENSTEIN · A. H. SCHROEDER · H. SPATZ

BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1935

Титульный лист «Справочника по неврологии» (т. I) О. Бумке и О. Форстера (1935)

как-то заметил: «На чем основывается лечебный эффект этого метода, мы не знаем...» [Bumke, 1944].

В 30-х годах XX в. Германия стала нацистским государством. В 1934 г. О. Бумке потребовал освободить его от должности директора Мюнхенской психиатрической клиники и заведующего кафедрой психиатрии Мюнхенского университета в связи с несогласием с политикой нацистского режима. Однако его отставка не была принята [Schimmelpenning, 1993]. Последующие события дают возможность понять, почему такой видный психиатр, как О. Бумке, не хотел сотрудничать с нацистами. Было известно, что принудительная стерилизация психически больных как одна из мер по «спасению чистоты арийской расы» входила в программу НСДАП. В соответствии с этой программой закон, который требовал принудительной стерилизации пациентов с тяжелыми диагнозами, такими как шизофрения и МДП, был принят и начал исполняться в последующие 6 месяцев 1934 г. [Gütt et al., 1933]. Это была одна из самых мрачных глав в истории психиатрии. Закон «О стерилизации» стал прелюдией к еще более жестокому явлению — тайно проводившейся нацистами программе эвтаназии, т.е. узаконенным массовым убийствам психически больных.

О. Бумке сразу же высказал свое негативное отношение к этому закону — еще в 1934 г., когда он только обсуждался [Bumke, 1934]. Кроме того, ученый утверждал, что шизофрения не является единым,

унитарным заболеванием, а представляет собой набор различных, пока плохо дифференцируемых заболеваний разной природы, с разным течением и разным прогнозом и что от наличия шизофрении в популяции нельзя избавиться путем стерилизации явно больных ею из-за сложности и неизученности механизмов ее наследования, а также из-за высокого процента «латентных» рецессивных шизофренических генов в популяции, которые могут не проявляться у родителей, но привести к заболеванию у потомка. Следовательно, по его мнению, нацистская программа стерилизации психически больных не только жестока и бесчеловечна, но и не достигнет официально поставленных перед ней целей, а потому и бессмысленна [Lifton, 2000]. По аналогичным причинам он выступал против стерилизации не только шизофреников, но и «биполярных» больных (т.е. больных МДП, как это тогда называли) и больных эпилепсией [Burleigh, 1944].

Для того чтобы спасти своих больных от насильственной стерилизации, О. Бумке неоднократно изменял им тяжелые диагнозы, такие как МДП или шизофрения, на более легкие, порой переписывая или подделывая их медицинскую документацию и истории болезни [Shevell, 1996]. А в 1936 г. он писал в своем «Руководстве по абортам и стерилизации по медицинским показаниям» о том, что психические заболевания у матери или отца сами по себе не являются показанием для прерывания беременности и что не существует никаких медицинских причин для аборта в случае психического заболевания у одного из родителей [Hippius et al., 2008]. Ученый считал, что принудительной стерилизации могут подвергаться только пациенты с наследственным слабоумием и при «антисоциальных психопатоподобных расстройствах» [Burleigh, 1944]. Еще в начале 1920-х годов, задолго до прихода нацистов к власти, О. Бумке высказывался против расовой гигиены и евгенических теорий, а в 1930 г. он запретил переводить пациентов из его клиники в лечебницу к психиатру, известному своими нацистскими взглядами, Эрнсту Рудину, для его «родословно-антропологических исследований» [Hippius et al., 2008].

Известно также, что О. Бумке проигнорировал нацистский закон, запрещавший оказывать какую-либо медицинскую помощь больным с шизофренией и другими тяжелыми психическими заболеваниями (они должны были быть «предоставлены сами себе»), в частности применять у них инсулинокоматозную, электросудорожную терапию. Несмотря на его собственный скептицизм по отношению к этим методам терапии, в клинике О. Бумке продолжали лечить больных этими методами вопреки нацистским запретам [Hippius et al., 2008]. В своих

мемуарах О. Бумке писал, что осенью 1940 г. он впервые узнал о тайно проводившейся нацистами программе эвтаназии психически больных. После этого он немедленно связался с председателем «Немецкого общества здоровья», которого знал лично, и высказал ему свое мнение о категорической недопустимости подобных мер. Однако его протест ни к чему не привел [Mauz, 1959]. Когда же О. Бумке увидел, что его возражения не имеют действия, он пришел к выводу об отсутствии другой возможности спасти жизнь своим пациентам, кроме умалчивания или сокрытия их истинных диагнозов, что он и делал, порой рискуя собственной жизнью [Mauz, 1959].

Тем не менее сохранились данные и о том, что О. Бумке открыто не высказывался против нацистской идеологии. Именно в связи с этим, а также с учетом его известности и влияния в немецкой психиатрии нацисты не только не осмелились принять к нему карательные меры, но даже назначали его на высокие посты в немецкой военной психиатрии [Zeidman, 2011]. Так, с 1940 г. он был психиатром-консультантом в VII военном округе в Южной Баварии (штаб-квартира этого военного округа располагалась как раз в Мюнхене), а в августе 1942 г. был назначен чрезвычайным членом Академического совета Военно-медицинской службы Германии, причем это назначение было произведено лично Адольфом Гитлером. С 1944 г. О. Бумке возглавил Научно-консультативный совет имени Карла Брандта (нацистское медицинское общество). Существовавшее мнение о том, будто О. Бумке был личным врачом А. Гитлера, оказалось легендой. Однако в своей автобиографии («Воспоминания и размышления») ученый описывал ум нацистского лидера как «удивительно проницательный».

О. Бумке оставался директором Мюнхенской университетской психиатрической клиники и заведующим кафедрой психиатрии Мюнхенского университета и в период Второй мировой войны — вплоть до декабря 1945 г., когда союзниками он был отстранен от этих должностей. Согласно одной из версий это случилось в связи с тем, что Мюнхенский университет был причастен к разработке и выполнению нацистской программы эвтаназии психически больных, поэтому до окончания разбирательства О. Бумке по умолчанию считали также причастным [Koehler, Stahnisch, 2014]. По другой версии отставка О. Бумке в декабре 1945 г., возможно, была связана с тем, что его брат Эрвин Бумке, как мы уже упоминали, был председателем Верховного суда Германии с 1929 г. и сохранял этот пост при нацистах [Schimmelpenning, 1993]. Есть данные о том, что еще в 1933 г., сразу после прихода к власти нацистов, Э. Бумке приезжал к брату

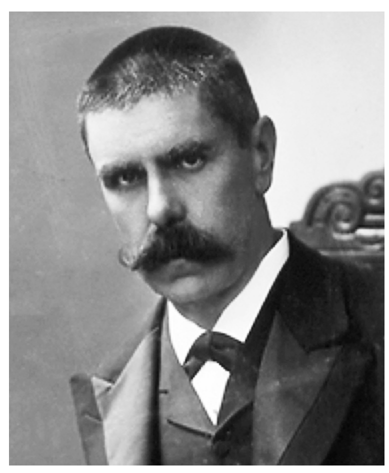
в Мюнхен посоветоваться. Известно также, что О. Бумке и в 1933 г., и позже неоднократно уговаривал своего брата отказаться от должности председателя Верховного суда и уйти в отставку, чтобы не быть причастным к преступлениям нацистов. Однако Эрвин не пожелал услышать эти аргументы. Как с горечью писал О. Бумке в 1945 г., имея в виду то, что на него падает тень и от брата, и от нацистской программы эвтаназии, к которой был причастен Мюнхенский университет, «...теперь, в конце моей жизни, меня сравнивают с таким же убийцей, каким был Гиммлер...» В своих воспоминаниях он категорически отрицал свою причастность к нацистам и их преступлениям и подчеркивал, что никогда не был членом НСДАП и не разделял нацистскую идеологию [Schimmelpenning, 1993].

7 апреля 1946 г. О. Бумке начал писать свои мемуары [Schimmelpenning, 1993]. Почти ровно год спустя, 16 апреля 1947 г., ученый был полностью оправдан и восстановлен в прежней должности в рамках проводившейся союзниками программы денацификации, согласно заключению военного суда США, установившего его непричастность к преступлениям нацистского режима [Koehler, Stahnisch, 2014]. В тот же день О. Бумке по собственному желанию ушел в отставку, для которой назвал две причины. Первой стали возраст и состояние здоровья (на тот момент ему было почти 70 лет), а другой — то, что он счел для себя оскорбительными подозрения в сотрудничестве с нацистами, то, что его подвергли унизительному отстранению от должности и унизительной процедуре денацификации, в ходе которой ему, человеку, спасавшему психически больных от верной гибели, пришлось доказывать собственную невиновность в нацистских преступлениях перед судом [Schimmelpenning, 1993]. О. Бумке умер 5 января 1950 г. в Мюнхене.

Литература

1. Bumke O. Aussprache // Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie, xcvi. 1932. P. 372–373; I. Referat: Klinische Psychiatrie und Eugenik // Ibid, cii. 1934. P. 392–400.
2. Bumke O. Die Auflösung der Dementia Praecox // Klinische Wochenschrift. 1924. Vol. 3. No. 11. P. 437–440.
3. Bumke O. Die Pupillenstörungen bei Geistes-und Nervenkrankheiten. Fischer, 1911.
4. Bumke O. Erinnerungen und Betrachtungen: der weg eines deutschen psychiaters. Mit einer Aphorismen-Sammlung. Richard Pflaum, 1952.

5. Bumke O. Handbuch der Geisteskrankheiten. Springer, 1932. Vol. 9.
6. Bumke O. Lehrbuch der Geisteskrankheiten, 1924 // Google Scholar.
7. Burleigh M. Winter landscapes: Psychiatric reform and retrenchment during the Weimar Republic // Death and deliverance:'Euthanasia' in Germany c. 1900. Vol. 1945. P. 11–42.
8. Firkin B.G., Whitworth J.A., Firkin B.G. Dictionary of medical eponyms. 1996.
9. Gütt A. et al. Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses vom 14. Juli 1933: mit Auszug aus dem Gesetz gegen gefährliche Gewohnheitsverbrecher und über Massregeln der Sicherung und Besserung vom 24. Nov. 1933. JF Lehmanns Verlag, 1934.
10. Hippius H. et al. Oswald Bumke and his Munich Workgroup: Changing the Psychiatric Hospital into a Hospital for Nervous Disorders // The University Department of Psychiatry in Munich: From Kraepelin and his predecessors to molecular psychiatry. 2008. P. 111–133.
11. Hoche A. et al. The significance of symptom complexes in psychiatry // History of psychiatry. 1991. Vol. 2. No. 7. P. 329–333.
12. Koehler P.J., Stahnisch F.W. Three twentieth-century multiauthored neurological handbooks — a historical analysis and bibliometric comparison // Journal of the History of the Neurosciences. 2014. Vol. 23. No. 1. P. 1–30.
13. Lifton R.J. Sterilization and the Nazi biomedical vision // The Nazi Doctors: Medical Killing and the Psychology of Genocide. New York, NY: Basic Books Inc Publishers. 1986. C. 22–44.
14. Mauz F. Robert Gaupp 1870–1953 // Große Nervenärzte. Bd. 1959. Vol. 2. No. 2.
15. Noll R. American madness. Harvard University Press, 2011.
16. Schimmelpenning G.W. Oswald Bumke (1877–1950). His life and work // History of Psychiatry. 1993. Vol. 4. No. 16. P. 483–497.
17. Shevell M.I. Neurology's witness to history The Combined Intelligence Operative Sub-Committee Reports of Leo Alexander // Neurology. 1996. Vol. 47. No. 4. P. 1096–1103.
18. Steinberg H. Oswald Bumke in Leipzig // Der Nervenarzt. 2008. Vol. 79. No. 3. P. 348–356.
19. Zeidman L.A. Neuroscience in Nazi Europe part II: resistance against the third reich // Canadian Journal of Neurological Sciences. 2011. Vol. 38. No. 6. P. 826–838.



Юлиус Вагнер-Яурегг (Julius Wagner-Jauregg)
(1857–1940)

ЮЛИУС ВАГНЕР-ЯУРЕГГ: ДВЕ СТОРОНЫ НОБЕЛЕВСКОЙ НАГРАДЫ

В истории медицины на сегодняшний день известны только три нобелевских лауреата, получивших эту награду за научный вклад именно в области психиатрии. Первый из них — это австрийский психиатр Юлиус Вагнер-Яурегг. Он получил Нобелевскую премию по медицине в 1927 г. за открытие метода пиротерапии при нейросифилисе, или, как его тогда называли, прогрессивном параличе [Tsay, 2013]. Вторая по счету Нобелевская премия по медицине за работы в области психиатрии была присуждена португальскому психиатру Эгашу Монишу в 1949 г. за открытие психохирургического метода лечения некоторых психических заболеваний. Третьим нобелевским лауреатом уже в совсем недавнее время, в 2002 г., стал психоневролог Эрик Кандель за открытие молекулярных механизмов работы синапсов, лежащих в основе формирования кратковременной и долговременной памяти [Tsay, 2013]. Сегодня мы поговорим о первом лауреате Нобелевской премии за заслуги в области психиатрии — Юлиусе Вагнер-Яурегге.

Три предпосылки для открытия Ю. Вагнер-Яурегга

Предпосылка первая: Германия и Австрия — мировые лидеры в изучении психиатрии в XIX — начале XX в.

В конце XIX — начале XX в. Германия и Австрия были центрами научных исследований и открытий в области медицины. Эти страны в то время прославились такими знаменитыми учеными, как Роберт Кох, Пауль Эрлих и Зигмунд Фрейд. Самые первые достижения в области биологической психиатрии и понимания органических причин психических заболеваний, возникшие на стыке неврологии и психиатрии, относятся к XIX в. и базируются в основном на работах немецких и австрийских неврологов и психиатров [Tsay, 2013]. Такое доминирование медицинской научной школы этих двух стран, особенно заметное как раз в области психиатрии и неврологии, в тот исторический период можно объяснить щедрым финансированием со стороны кайзеровского государства исследований в этих областях и наличием университетов с давними научными традициями. Этим тогдашние Германия и Австрия отличались, например, от Великобритании и США, где финансирование науки шло в основном из частных источников [Tsay, 2013].

Имя Ю. Вагнер-Яурегга часто незаслуженно забывается среди этих великих имен, и это несмотря на то, что ученый в свое время был одним из ведущих и наиболее известных австрийских психиатров, а также главным врачом и директором первой в истории Австрии психиатрической клиники в Вене [Tsay, 2013]. Воспоминания современников Ю. Вагнер-Яурегга говорят о том, что его лекции были популярны и посещаемы. В Австрии он был лидером среди своих коллег-психиатров и опубликовал множество научных работ на различные темы — от исследований недостатка гормонов щитовидной железы и его влияния на психическую патологию до более поздних работ по проблемам наследственности психических заболеваний и евгеники и, конечно, основополагающих трудов по лечению нейросифилиса методом пиротерапии [Whitrow, 1993]. Коллеги описывали его как блестящего ученого, но чрезвычайно трудного в общении человека, который избрал своим жизненным девизом утверждение «человек с характером не нуждается в принципах» [Gartlehner, Stepper, 2012]. Несмотря на то что сегодня в Австрии в честь этого ученого названы улицы и медицинские учреждения, он остается противоречивой фигурой в истории науки, и наше восприятие его личности

балансирует между признанием его научных заслуг и отвращением, связанным с его искренним служением нацизму, поощрением «расовой теории», концепций евгеники и стерилизации психически больных и даже их уничтожения (правда, в последние годы жизни он осудил эту практику, но от нацистских взглядов не отказался). Именно этой неоднозначной исторической фигуре и посвящена данная статья.

Предпосылка вторая: пиротерапия — цепь исторических наблюдений

Сегодня мы знаем, что Ю. Вагнер-Яурегг отнюдь не был первооткрывателем пиротерапии. Еще в античные времена были сделаны многие наблюдения о благотворном влиянии высокой температуры тела на психотические симптомы. В частности, пиротерапия упоминается еще в текстах древних греков [Gartlehner, Stepper, 2012; Tsay, 2013]. Клавдио Гален, Гиппократ и Пинель отмечали, что многие известные в то время психические заболевания нередко улучшались или даже временно полностью купировались после того, как «пациент заразился какой-нибудь лихорадкой» [Wagner-Jauregg, 1950; Pinel, 1960; Freitas et al., 2014]. Гиппократ указывал, что малярийная лихорадка может производить эффект (купировать психомоторное возбуждение) у эпилептиков [Karamanou et al., 2013]. Гален описал случай меланхолии, вылечившийся в результате заболевания четырехдневной малярией [Karamanou et al., 2013]. Сохранились также литературные данные времен Средневековья, которые описывают улучшение состояния у психически больных, содержавшихся в соответствующих приютах и заразившихся холерой [Freitas et al., 2014]. А в XV в. испанский врач Руй Диас де Исла (Ruy Diaz de Isla) был первым, кто сообщил, что лихорадка оказывает положительное влияние на течение сифилиса [Albert, 1999].

Несмотря на часто описывавшиеся в литературе факты, касавшиеся потенциального лечебного действия лихорадки при психических заболеваниях, попытки целенаправленно вызывать повышение температуры тела у психически больных для их лечения не предпринимались на практике вплоть до 1876 г. [Tsay, 2013]. Именно в этом году украинский психиатр Александр Розенблюм начал делать больным прививки возбудителей малярии и возвратного тифа и сообщил, что 11 из 22 пациентов с психозами (т.е. 50%) достигли клинического улучшения после применения этого вида лечения. Однако данное открытие, в отличие от последующего применения этого же метода Ю. Вагнер-Яуреггом, не привлекло внимания научной

общественности, поскольку его результаты были опубликованы в малоизвестном журнале на русском языке [Rosenblum, Zakon, 1943]. Забегая вперед, заметим, что уже в 1935 г. на Международном неврологическом конгрессе в Лондоне в то время уже нобелевский лауреат Ю. Вагнер-Яурегг сделал сообщение, где признал, что эксперимент А. Розенблюма в 1876 г. был фундаментальным событием в становлении пиротерапии и что честь первооткрывателя этого метода принадлежит именно украинскому ученому, а не ему самому [Gonda, 1957]. Тем не менее, несмотря на это заявление Ю. Вагнер-Яурегга, роль А. Розенблюма как новатора и первооткрывателя пиротерапии не получила широкого признания вплоть до 1943 г., когда его оригинальная статья впервые была переведена на английский язык [Whitrow, 1990].

Предпосылка третья: нейросифилис, или прогрессивный паралич, — бич начала XX в.

В конце XIX в. основными психическими заболеваниями, которые можно было уложить в «биологическую модель» с помощью доступных тогда методов исследования мозга (т.е. увидеть его анатомические изменения) и объяснить с точки зрения «аномальной анатомии», были деменция и нейросифилис [Tsay, 2013]. Уже тогда было известно, что одна из форм психоза, называвшаяся в то время «прогрессивным параличом», была связана с сифилитическим поражением мозга и возникала в третичном периоде заболевания [Tsay, 2013]. Прогрессивный паралич в то время был широко распространен как в связи с эпидемией сифилиса, так и из-за отсутствия сколько-нибудь эффективных методов лечения. Эта проблема была настолько распространенной, что ее даже называли «болезнью века». Прогрессивный паралич тогда был неизлечимым, пугающим, смертельным заболеванием, которое характеризовалось постепенно нарастающим (прогрессирующим) параличом конечностей («спинной сухоткой»), а также прогрессирующей деменцией, что, собственно, и дало название болезни [Tsay, 2013]. Помимо этого наблюдались психотические, депрессивные и маниакальные проявления, а также специфические для нейросифилиса изменения личности, такие как слабодушие, плаксивость, внезапные «приступы благородства» и пр. [Банщиков, Невзорова, 1969]. Прогрессивный паралич был настолько частым явлением в то время, что стал одной из основных причин госпитализации в приютах для душевнобольных и в психиатрических больницах с конца XIX в. вплоть до 1940-х годов [Scheck, Hook, 1994]. Распространенность этой патологии колебалась от 10 до 45% в психиатрических больницах по

всему миру [Aronoff, 2002], стоимость же лечения составляла примерно от 5 до 10% стоимости всех психиатрических госпитализаций до 1945 г. [Tsay, 2013]. Это заболевание обычно заканчивалось припадками, слабоумием, параличом и смертью в течение короткого срока — 3–4 лет с момента его начала [Raju, 1998]. Довольно долгое время с момента, когда впервые была описана клиническая картина прогрессивного паралича, врачи не понимали связи между сифилисом и развитием данного заболевания, однако в 1913 г. Хидео Ногучи показал, что прогрессивный паралич вызывается именно бледной трепонемой [Freitas et al., 2014]. Одной из важных предпосылок к появлению пиротерапии нейросифилиса послужил опубликованный в 1905 г. Карлом Ландштайнером (также будущим нобелевским лауреатом) материал о том, что этот возбудитель весьма термолабилен и быстро погибает при таких температурах, которые возможно создать в живом человеческом организме, не подвергая его значительному риску (40–41 °C) [Freitas et al., 2014].

Биография нобелевского лауреата Ю. Вагнер-Яурегга

Юлиус Вагнер-Яурегг (Julius Wagner-Jauregg) родился 7 марта 1857 г. в г. Вельсе (Австрия) [Gartlehner, Stepper, 2012]. Его фамилия была изменена на «фон Вагнер-Яурегг» (Julius Wagner Ritter von Jauregg), когда его отец получил наследственный дворянский титул в 1883 г., еще в Австро-Венгерской империи, поэтому он сохранил имя Юлиус Вагнер фон Яурегг до 1918 г. Когда же революция и распад страны ликвидировали сословия, он поменял фамилию на «Вагнер-Яурегг».

Достоверно известно, что Ю. Вагнер-Яурегг изучал медицину в Венском университете с 1874 по 1880 г. на медицинском факультете [Haas, 2002; Karamanou et al., 2013]. По окончании университета, в 1880 г., он получил докторскую степень. Установлено, что первоначально Ю. Вагнер-Яурегг не стремился в психиатрию, а хотел изучать именно соматическую медицину [Tsay, 2013]. Однако интерес к исследованиям и научной деятельности у него отмечали еще на том этапе. Во время обучения в Венском университете Ю. Вагнер-Яурегг по его собственной просьбе был прикреплен к доктору Соломону Стрикеру, на тот момент — главе Института общей и экспериментальной патологии. Это в будущем оказало решающее влияние на развитие интереса Ю. Вагнер-Яурегга к патофизиологии неврологических

и психических заболеваний [Tsay, 2013]. Во время обучения в Венском университете Ю. Вагнер-Яурегг познакомился и подружился с Зигмундом Фрейдом. Эту дружбу двое замечательных ученых поддерживали всю оставшуюся жизнь, даже несмотря на разность политических взглядов (Ю. Вагнер-Яурегг был убежденным нацистом, тогда как З. Фрейд — столь же последовательным противником этой идеологии).

После окончания Венского университета непродолжительное время (1880–1883) Ю. Вагнер-Яурегг работал в отделе внутренней медицины этого вуза [Shorter, 1997; Haas, 2002]. Вскоре он подал заявление на должность ассистента в Первую Венскую психиатрическую клинику, несмотря на отсутствие у него первичной подготовки в области психиатрии [Howes et al., 2009; Tsay, 2013]. Это заявление было удовлетворено, и в течение 4 лет (1883–1887) Ю. Вагнер-Яурегг работал там в качестве ассистента под руководством известного на тот момент психиатра — профессора Максимилиана Лейдесдорфа [Gartlehner, Stepper, 2012].

Когда Ю. Вагнер-Яурегг начал свою работу ассистентом в психиатрической клинике в Австрии в 1883 г., у него появился доступ к пациентам, страдавшим различными психическими расстройствами. Однако его возможности проведения исследований в то время ограничивались его личными финансовыми проблемами, а также отсутствием заинтересованности у его коллег [Whitrow, 1993]. Несмотря на это, именно тогда Ю. Вагнер-Яурегг начал проводить свои исследования по анатомии мозга, а также наблюдения за пациентами с прогрессивным параличом и «спинной сухоткой» (сифилитическим повреждением спинного мозга). Таким образом, еще в самом начале своей психиатрической карьеры Ю. Вагнер-Яурегг заинтересовался пациентами именно с этой патологией [Whitrow, 1993]. В 1883 г., вскоре после начала своей работы в Первой Венской психиатрической клинике, он обнаружил и описал женщину, которая излечилась от тяжелого психоза после перенесенного ею рожистого воспаления — острой бактериальной инфекции кожи стрептококковой этиологии, которая, как правило, сопровождается высокой температурой [Boeck, 1985; Whitrow, 1990]. На основе, в частности, этого случая, а также других личных наблюдений и анализа данных научной литературы в 1887 г. Ю. Вагнер-Яурегг пришел к убеждению, что инфекционные болезни, а точнее, вызываемая ими лихорадка может быть использована с терапевтической целью — для лечения психически больных [Tsay, 2013].

Ключевой фигурой, способствовавшей зарождению у Ю. Вагнер-Яурегга идеи о применении именно малярийного плазмодия в качестве пирогенного агента, был другой немецкий лауреат Нобелевской премии по медицине — Пол Эрлих, который открыл препарат сальварсан (органическое соединение мышьяка, менее токсичное, чем применявшиеся ранее неорганические соединения ртути типа сулемы) для лечения сифилиса и показал потенциал метиленового синего в терапии малярии [Tsay, 2013]. Сальварсан не проникал через ГЭБ и не был эффективен при лечении нейросифилиса (что, собственно, и побудило Ю. Вагнер-Яурегга искать другие методы и в конечном итоге изобрести пиротерапию). Однако Ю. Вагнер-Яурегг на основании своих экспериментов по изучению анатомии мозга животных знал о том, что высокая температура способствует нарушению целостности ГЭБ, повышению его проницаемости. Это натолкнуло его на мысль о том, что сальварсан можно успешно применять для терапии нейросифилиса, если повысить температуру тела и обеспечить проникновение лекарства в мозг. При этом наличие эффективных средств лечения малярии, таких как хинин и метиленовый синий, дало Ю. Вагнер-Яуреггу основание предположить, что малярийный плазмодий, относительно легко убиваемый доступными тогда средствами, можно вполне безопасно использовать для индукции лихорадки определенное число раз (так как приступы трехдневной малярии обладают регулярностью, отраженной в названии заболевания), а затем, после минования в этом необходимости, излечить саму малярию. Помимо этого еще одним важным событием, которое способствовало зарождению пиротерапии и позволило Ю. Вагнер-Яуреггу начать свои эксперименты с искусственным вызыванием гипертермии, было изобретение Робертом Кохом туберкулина, экстракта из микобактерий, который первоначально использовался в качестве средства для лечения туберкулеза и одним из побочных эффектов внутримышечного введения которого было повышение температуры тела [Tsay, 2013].

На основании описанного наблюдения за больной, излечившейся от тяжелого психоза после перенесенного рожистого воспаления, Ю. Вагнер-Яурегг начал свой первый пиротерапевтический эксперимент. Он пытался прививать штамм стрептококка, вызывающий рожистое воспаление, нескольким пациентам с острыми психозами и получил обескураживающие отрицательные результаты как в плане успешности индукции гипертермии, так и в плане клинического улучшения у больных (его не было) [Wagner-Jauregg, 1950]. Сегодня мы

знаем, что рожистое воспаление возникает в основном у лиц с ослабленным иммунитетом и добиться индукции искусственной гипертермии с помощью этого штамма стрептококка у относительно здорового человека не так-то просто. Тем не менее Ю. Вагнер-Яурегг не разочаровался и не отступил от самой идеи искусственного вызывания лихорадки, решив продолжить свои эксперименты с использованием других пиротерапевтических агентов. Узнав от коллег-фтизиатров о том, что туберкулин вызывает гипертермию, Ю. Вагнер-Яурегг начал пытаться использовать его при психозах и получил первые положительные результаты у двух пациентов [Wagner-Jauregg, 1950]. В ходе этих экспериментов он еще сильнее укрепился в убеждении, что лихорадка может лечить психозы, при этом чем более сильную гипертермию вызывает тот или иной пирогенный агент, тем эффективнее пиротерапия и больше вероятность клинического улучшения у больного [Gartlehner, Stepper, 2012]. Спустя четыре года Ю. Вагнер-Яурегг опубликовал статью «Влияние лихорадочной болезни на психозы», где описал свои первые положительные результаты пиротерапии [Wagner-Jauregg, 1887].

Два года спустя, в 1889 г., Ю. Вагнер-Яурегг был назначен руководителем психоневрологической клиники в Университете г. Граца (Австрия), где он сменил на этой должности знаменитого психиатра-сексопатолога Рихарда фон Крафт-Эбинга. Там он проработал до 1893 г. [Haas, 2002]. Перейдя на новое место, Ю. Вагнер-Яурегг временно прекратил свои эксперименты с лихорадочной терапией психозов и сфокусировался на исследовании влияния йода на кретинизм и заболевания щитовидной железы. Обе патологии были эндемичными в некоторых регионах Австрии и в Швейцарии [Wagner-Jauregg, 1923; Gartlehner, Stepper, 2012]. Ученый предположил (совершенно правильно), что врожденный кретинизм может быть вызван недостаточностью гормонов щитовидной железы у матери и/или плода и что развитие кретинизма можно профилактировать добавлением небольшого количества йодированной соли в рацион беременной, кормящей матери и затем ребенка [Haas, 2002]. Кроме того, Ю. Вагнер-Яурегг пытался также назначать препараты щитовидной железы и половых желез молодым пациентам с психозами и аффективными расстройствами, у которых наблюдались задержка полового созревания, признаки гипогонадизма или недостаточности щитовидной железы. При этом он сумел показать, что такие меры приводят не только к развитию вторичных половых признаков у этих больных, но и к улучшению течения психоза или аффективного расстройства. Таким образом,

Ю. Вагнер-Яурегга можно считать одним из «отцов» современной психоэндокринологии [Haas, 2002].

В 1893 г. Ю. Вагнер-Яурегг был назначен профессором кафедры психиатрии и нервных болезней, а также директором клиники психиатрии и нервных болезней в Вене, став, таким образом, преемником известного психиатра Теодора Мейнерта [Gartlehner, Stepper, 2012]. Там он возобновил свои эксперименты по пиротерапии с использованием туберкулина для вызывания искусственной гипертермии у пациентов с психозами. 10 лет спустя, в 1902 г., Ю. Вагнер-Яурегг перешел работать в психиатрическое отделение Венской больницы, где заметил, что его эксперименты с лечением психозов с помощью искусственной гипертермии, вызванной туберкулином, давали особенно большой эффект у тех пациентов, психотическое состояние которых было обусловлено нейросифилисом (прогрессивным параличом). Обратив на это внимание, он провел в период с 1900 по 1901 г. сравнительное исследование, в которое включил 69 пациентов с прогрессивным параличом, пролеченных туберкулином, и 69 пациентов с таким же заболеванием из группы сравнения [Pilcz, 1905]. При этом он сумел показать, что количество больных, достигших ремиссии с помощью туберкулиновой пиротерапии, было выше, чем в контрольной группе, получавшей только сальварсан [Whitrow, 1990]. Стоит отметить, что пиротерапия у этих пациентов проводилась Ю. Вагнер-Яуреггом в стационарных условиях при строгом контроле жизненно важных функций и регулярных лабораторных анализах, а больные, отобранные в качестве кандидатов на пиротерапию, должны были быть в хорошем соматическом состоянии [Karamanou et al., 2013]. Получив эти первые результаты, Ю. Вагнер-Яурегг в 1909 г. представил их на 16-м Международном медицинском конгрессе в Будапеште, однако его сообщение было встречено там с большим скептицизмом и недоверием (которое, впрочем, в то время вообще сопровождало любые данные об успешном лечении как нейросифилиса, так и психических заболеваний в целом) [Wagner-Jauregg, 1950].

Вскоре после начала применения туберкулина появились первые сообщения о летальных исходах в ответ на его введение [Virchow, 1891]. Ю. Вагнер-Яурегг знал об этом, начиная свои эксперименты с туберкулином. Не желая продолжать подвергать своих пациентов летальному риску, а также вследствие упомянутых скептицизма и недоверия, с которыми он столкнулся после сообщения о первых успехах пиротерапии [Haas, 2002], ученый временно прекратил эксперименты с туберкулиновой пиротерапией и в течение последующих

нескольких лет занимался прежней (дотуберкулиновой) рутинной деятельностью, выстраивал свою профессиональную психиатрическую карьеру. В 1911 г. он вернулся на прежнюю профессорскую должность на кафедру психиатрии в Университете Вены и одновременно стал директором Первой Венской психиатрической клиники [Tsay, 2013].

В 1917 г. Ю. Вагнер-Яурегг получил сообщение от доктора Альфреда Фукса о том, что тот наблюдает солдата, страдающего от трехдневной малярии [Wagner-Jauregg, 1950]. Ю. Вагнер-Яурегг знал о том, что это заболевание (в отличие от четырехдневной и тропической малярии) редко бывает опасным и летальным и почти никогда не приводит к развитию малярийной комы, а также довольно хорошо лечится хинином и метиленовым синим. Ученый предположил, что пиротерапия, вызываемая искусственным заражением трехдневным штаммом малярийного плазмодия, может быть более безопасным и эффективным методом индукции искусственной лихорадки, чем туберкулиновая терапия. Вдохновившись этой идеей, Ю. Вагнер-Яурегг воспользовался сообщением А. Фукса и попросил у него образец крови этого солдата (содержавшей, естественно, нужный штамм плазмодия) для введения своим пациентам в целях их искусственного заражения трехдневной малярией и индукции лихорадки. Получив желаемые образцы крови, Ю. Вагнер-Яурегг 17 июня 1917 г. ввел их 9 своим пациентам, страдавшим прогрессивным параличом [Braslow, 1997; Tsay, 2013]. Параллельно эти больные продолжали получать сальварсан, а после нескольких перенесенных приступов лихорадки малярию купировали хинином и метиленовым синим. Результаты этого эксперимента оказались поразительными: у 6 из 9 пациентов (66,6%) наблюдалось настолько хорошее и быстрое восстановление исходного, доболезненного психического и неврологического статуса, что эти больные даже смогли вернуться к работе (хотя 4 из 6 пациентов, вышедших в ремиссию, впоследствии имели рецидивы нейросифилиса) [Braslow, 1997]. Учитывая, что в то время нейросифилис (прогрессивный паралич) считался тяжелейшим, неизлечимым, инвалидизирующим заболеванием, неизбежно прогрессирующим и так же неизбежно приводящим к смерти больного, столь быстрые и выраженные положительные результаты маляриотерапии не могли не впечатлить самого Ю. Вагнер-Яурегга. Однако в этой истории успеха имелось и мрачное событие: из 9 его первых пациентов, подвергнутых маляриотерапии, 1 (11,1%) умер в период этого экспериментального лечения [Tsay, 2013]. Летальность от прогрессивного паралича без лечения составляла 100%, а доступные

в то время противосифилитические препараты, представлявшие собой высокотоксичные соединения ртути или мышьяка (сальварсан, неосальварсан), мало того что не были особо эффективными в третичном периоде сифилиса и особенно при нейросифилисе, так еще и сами по себе несли немалый летальный риск. Ю. Вагнер-Яурегг расценил этот первоначальный 11%-ный дополнительный летальный риск маляриотерапии как приемлемый. Воодушевившись этими результатами, он продолжил свои эксперименты, заражая пациентов с прогрессивным параличом трехдневным штаммом малярийного плазмодия, полученным из крови больных трехдневной формой малярии солдат из близлежащей больницы [Tsay, 2013]. При этом он, как правило, брал кровь австрийских солдат, которые воевали на Балканах (где в то время находился один из эндемичных очагов трехдневной малярии) [Gartlehner, Stepper, 2012]. Критики пиротерапии Ю. Вагнер-Яурегга преподносили его терапевтическую тактику как «пугающую и аморальную», но по стандартам тех времен она таковой не была. За соматическим состоянием больных, получавших пиротерапию, за их анализами крови и жизненно важными показателями тщательно следили, после того как пациенты переносили от 7 до 12 приступов трехдневной малярии (наступавших, как и полагается при этой форме заболевания, каждые три дня), а при плохой переносимости пиротерапии — даже ранее малярию купировали хинином и продолжали лечение сифилиса неосальварсаном [Wagner-Jauregg, 1946]. В 1919 г. Ю. Вагнер-Яурегг опубликовал свои выводы об эффективности малярийной пиротерапии в работе под названием «О влиянии малярии на паралич душевнобольных», а в 1921 г. на своей лекции представил данные об эффективности малярийной пиротерапии более чем у 150 пациентов с нейросифилисом (прогрессивным параличом) [Wagner-Jauregg, 1921].

В 1922 г. Ю. Вагнер-Яурегг опубликовал очередную статью на эту же тему, где описал уже более 200 пациентов с прогрессивным параличом, которым он проводил малярийную пиротерапию, при этом он сообщал, что из них 50 человек (25%) полностью выздоровели от прогрессивного паралича, были выписаны из больницы и, более того, даже смогли вернуться к работе [Wagner-Jauregg, 1922]. В это же время Ю. Вагнер-Яурегг сумел показать, что пиротерапия может с успехом использоваться для лечения больных не только с прогрессивным параличом, но и с более ранними стадиями сифилиса (первичным и вторичным периодами) и что, таким образом, эффект пиротерапии является не антипсихотическим, а специфически

Ю. Вагнер-Яурегг при введении больному нейросифилисом агента малярии через инъекцию с кровью (1934 год)

противосифилитическим. Однако, поскольку в первичном и вторичном периодах сифилиса, а также в третичном периоде, но без поражения ЦНС неосальварсан был достаточно эффективен, а его применение было проще, удобнее и безопаснее, чем малярийная пиротерапия, такая практика лечения ранних форм заболевания не получила широкого распространения [Tsay, 2013].

В 1927 г. Ю. Вагнер-Яурегг был удостоен Нобелевской премии в области медицины за открытие лечебного эффекта пиротерапии при нейросифилисе (прогрессивном параличе), считавшемся до него неизлечимым, инвалидизирующим и в конечном итоге летальным заболеванием [Gartlehner, Stepper, 2012].

Международная реакция на открытие Ю. Вагнер-Яуреггом метода пиротерапии нейросифилиса, особенно новость о том, что он стал нобелевским лауреатом, была ошеломляющей. Первоначальный скептицизм, сопровождавший ранние опыты Ю. Вагнер-Яурегга в этой области, был мгновенно забыт. Психиатры и неврологи всего мира молниеносно начали внедрять пиротерапию в своей практике [Tsay, 2013]. Во многом это произошло благодаря тому, что в то время уже было доступно достаточно эффективное лечение малярии хинином

и метиленовым синим. Это позволяло своевременно купировать проявления данного заболевания у психически больных и произвольно ограничивать его продолжительность терапевтически необходимыми 7–12 приступами [Gartlehner, Stepper, 2012].

Метод малярийной пиротерапии Ю. Вагнер-Яурегга завоевал большое международное признание и уважение и использовался у больных с нейросифилисом вплоть до 1950-х годов, т.е. практиковался даже после появления пенициллина [Karamanou et al., 2013]. Некоторые источники заставляют предполагать, что в СССР такой метод лечения мог сохраняться вплоть до 1960-х годов, особенно при резистентных и запущенных формах нейросифилиса, несмотря на то что в то время уже были доступны и пенициллин, и сульфозин [Банщиков, Невзорова, 1969]. В последующие годы делались попытки усовершенствовать метод пиротерапии и избежать необходимости искусственного заражения пациента малярией, что признавалось не слишком этичным способом лечения и создавало определенные опасности для пациента (например, малярийный плазмодий мог оказаться устойчивым к хинину, в результате пациент, даже излечившись от прогрессивного паралича, приобретал хроническую малярию; кроме того, могли наблюдаться анемия, малярийные поражения печени и др.).

Осознавая эти опасности и ограничения метода маляриотерапии, практические врачи стали пытаться вызывать искусственную лихорадку другими методами: внутримышечным введением чужеродных белков, в роли которых могли выступать кровь другого больного (гемотерапия), стерилизованное молоко (казеинотерапия) и др. (что, разумеется, создавало риск анафилактических реакций), инокуляцией некоторых видов гельминтов, вызывающих температурную реакцию (гельминтотерапия), инъекциями различных пирогенных химических веществ, таких как 2% взвесь серы в масле (сульфозин), что называлось сульфозинотерапией, внешним физическим нагреванием пациента в электромагнитном поле (диатермия, индуктотерапия) или с помощью инфракрасных ламп и даже просто погружением больного в горячую ванну [Karamanou et al., 2013]. Пытались применять даже лучевую терапию (рентгенотерапию), вызывавшую лихорадку вследствие как разрушения клеток ионизирующей радиацией, так и ослабления иммунитета и возникновения вторичных инфекций [Karamanou et al., 2013].

Самым безопасным и эффективным методом пиротерапии в результате всех этих экспериментов в течение долгого времени признавался сульфозин (2% мелкодисперсная взвесь серы в масле), который

стали применять при лечении не только прогрессивного паралича, но и различных форм психозов, шизофрении, маниакальных и депрессивных состояний, при купировании острого психомоторного возбуждения и агрессивности, а также для увеличения проницаемости ГЭБ для антидепрессантов и антипсихотиков [Malkina, Martynov, 1958; Антропов, 1981]. Однако метод сульфозинотерапии тоже не был лишен недостатков, главными из которых были чрезвычайно сильная боль в месте инъекции, приводившая к ограничению двигательной активности, а также сильное астенизирующее действие высокой лихорадки на больного. В силу этого пациенты, подвергавшиеся сульфозинотерапии, нередко воспринимали этот метод не как лечение, а как наказание (справедливости ради нужно признать, что иногда его действительно использовали в репрессивно-карательных целях, но гораздо реже, чем он субъективно таковым воспринимался) [Report of the U.S. Delegation to assess recent changes in Soviet psychiatry, 1989]. В 1989 г. вышел приказ Минздрава СССР от 15.08.1989 № 470 «О согласии на применение сульфозина и шоковых методов лечения», который ограничивал использование сульфозина, АКТ, ИКТ и ЭСТ и требовал добровольного информированного согласия больного на их применение. И хотя этот приказ лишь ограничивал, но не запрещал данные методы, с момента его выхода он стал необоснованно трактоваться как практический запрет на их использование (особенно это касалось сульфозина и АКТ). Медицинские власти современной России забыли этот приказ отменить, переиздать или модифицировать, в силу чего ссылаться на него как на действующий неправомерно.

Тем не менее пиротерапия в ее современном варианте существует по сей день. Вместо сульфозина для индукции искусственной гипертермии стали использовать пирогенал (липополисахарид, извлеченный из наружной оболочки бактерии *Pseudomonas aeruginosa*, т.е. синегнойной палочки), внутримышечное введение которого гораздо менее болезненно и не приводит к образованию масляных инфильтратов (олеом) и некрозам мышц, а ректальное (в свечах) применение вообще не сопровождается болезненностью. Кроме того, пирогенал вызывает менее сильную лихорадочную реакцию, меньшую астенизацию больного и в целом лучше переносится. Этот метод и сегодня применяется для преодоления терапевтической резистентности и повышения проницаемости ГЭБ для психотропных препаратов [Быков и др., 2013]. Сравнительно недавно был предложен новый метод пиротерапии психических заболеваний с помощью локального нагревания мозга с использованием транскраниального сфокусированного

ультразвука, цель та же — преодоление резистентности, повышение проницаемости ГЭБ для лекарств и для находящегося в плазме крови BDNF [Tsai, 2015].

Сам Ю. Вагнер-Яурегг неоднократно выражал озабоченность по поводу непродуманности различных методов модифицированной пиротерапии. В частности, поскольку он отказался от применения туберкулина, в равной степени он полагал небезопасными такие методы, как введение чужеродной крови или стерилизованного молока, также чреватые анафилактическими реакциями. Еще большую озабоченность у него вызывали попытки американских и британских психиатров использовать «естественный» метод заражения трехдневной малярией с помощью укусов зараженных комаров рода Anopheles с целью избежать введения пациентам крови других пациентов. Он опасался, что если зараженные комары случайно покинут исследовательскую лабораторию, то это может вызвать катастрофу в общественном здравоохранении, особенно в свете того, что массовая медицинская система этих стран не готова к эпидемии малярии (которая не является для них эндемичным заболеванием) [Wagner-Jauregg, 1965].

Обзор литературы по пиротерапии тех времен, когда ее основным и наиболее распространенным методом была маляриотерапия, а главным показанием — прогрессивный паралич, позволил идентифицировать 35 исследований, проведенных в общей сложности на 1926 пациентах, при этом были достигнуты следующие усредненные результаты: у 27,5% больных наступила полная клиническая ремиссия прогрессивного паралича, еще у 26,5% наблюдалось улучшение психического и неврологического статуса, расцениваемое как частичная ремиссия, у остальных 46% клиническое состояние не изменялось либо болезнь продолжала прогрессировать, несмотря на лечение [Driver et al., 1926]. Поскольку в то время, до изобретения пенициллина, без терапии летальный исход при нейросифилисе наступал в 100% случаев в сроки, измеряемые 2–3 годами, такой метод, безусловно, следует признать высокоэффективным.

Малярийная пиротерапия была не лишена летального риска. Судя по опубликованным литературным данным, частота летальных исходов при применении маляриотерапии в те годы составляла от 2 до 13% общего числа леченых больных и зависела от исходного соматического состояния пациента, степени тяжести и запущенности прогрессивного паралича на момент начала терапевтического воздействия [Bennett et al., 1941]. Тем не менее, поскольку, как уже упоминалось, без лечения летальный риск составлял 100%, такая степень

риска в то время оценивалась как приемлемая и допустимая ввиду отсутствия более безопасных и эффективных альтернатив. В самом деле, маляриотерапия была высокоэффективным методом лечения нейросифилиса и приводила к ремиссии в 15–40% случаев, а суммарное количество больных, достигших либо ремиссии, либо значительного улучшения, превышало 50% в зависимости от больницы (т.е. умения врачей применять этот метод лечения) и стадии болезни [Bennett et al., 1941].

В 1927 г., после присвоения Ю. Вагнер-Яуреггу звания нобелевского лауреата в области медицины за открытие пиротерапии, наблюдался пик статей по маляриотерапии (160 статей в год), затем произошло постепенное снижение их числа, а окончательный спад (до 30 статей в год) наступил в 1942 г. [Braslow, 1997]. Почти полная потеря интереса к этому виду лечения и дальнейшее снижение количества публикаций на эту тему произошли в 1943 г., после сообщения Джона Махони, где описывался положительный результат применения пенициллина при лечении сифилиса, включая третичные формы и формы с поражением ЦНС [Mahoney et al., 1943]. Тем не менее, как уже упоминалось, маляриотерапию продолжали применять на практике еще некоторое время после открытия пенициллина, до 1950-х, а возможно, кое-где и до 1960-х годов.

Несмотря на то что Ю. Вагнер-Яурегг ушел на пенсию в 1929 г., через год после оставления поста директора клиники (ему было немногим за 60 лет), он оставался активным ученым и опубликовал еще более 80 статей [Gartlehner, Stepper, 2012]. Интересно отметить, что главная публикация всей его жизни, приведшая к присуждению ему Нобелевской премии за открытие метода пиротерапии прогрессивного паралича, не была переведена на английский язык и опубликована в международной печати вплоть до 1931 г. [Wagner-Jauregg, 1931].

Нацистская идеология и принадлежность к нацизму

К сожалению, великие ученые не только не всегда бывают приятными людьми в быту и общении, но и порой страдают различными человеческими, религиозными и политическими заблуждениями, а иногда даже разделяют преступную идеологию. В полной мере это относится к Ю. Вагнер-Яуреггу. О нем известно, что он был активным сторонником нацистской партии и идеологии, причем свои симпатии к нацизму стал проявлять задолго до «аншлюса» — аннексии

Австрии Германией в 1938 г. [Gartlehner, Stepper, 2012]. С самого начала он был тесно связан с набиравшей силу в Австрии нацистской партией [Tsay, 2013]. Дважды он пытался официально вступить в НСДАП, и дважды ему в этом отказывали, несмотря на поддержку им нацистской идеологии и активную политическую позицию в пользу «аншлюса» и нацистской партии [Tsay, 2013], поскольку его первая жена была еврейкой [Gartlehner, Stepper, 2012]. Документальные свидетельства доказывают, что он продолжал поддерживать НСДАП и после захвата Австрии Германией в 1938 г. и официального оформления «аншлюса» (присоединения). Более того, еще в 1935 г., т.е. за три года до этих событий, на заседании Австрийского антропологического общества, членом которого он был, Ю. Вагнер-Яурегг активно выступал за принудительную стерилизацию психически больных. Впоследствии он стал также сторонником теории «расовой гигиены» и пропагандистом евгеники — аморальной идеологии, пользовавшейся, однако, широкой популярностью в тогдашней больной нацизмом Европе. Ю. Вагнер-Яурегг стал президентом «Австрийской лиги расовой регенерации и наследственности», выступавшей за принудительную стерилизацию пациентов, страдающих психическими расстройствами, а также преступников и инвалидов [Gartlehner, Stepper, 2012]. Однако известно и то, что в конце своей жизни (в 1939–1940 гг.) Ю. Вагнер-Яурегг стал критиковать нацистов за их идеи по избавлению арийской расы от слабых, беспомощных, инвалидов и психически больных, но от собственно нацистских взглядов, а также от идеи принудительной стерилизации (не путать с уничтожением) до конца жизни так и не отказался [Whitrow, 1993].

Роль и заслуги Ю. Вагнер-Яурегга в истории психиатрии (основные выводы)

1. Завершение Второй мировой войны положило конец нацистской идеологии и зверствам нацистского режима. Его преступления были подробно рассмотрены и освещены в ходе последующего Нюрнбергского процесса. При этом были, в частности, выявлены 24 эпизода зверств нацистских врачей в концлагерях по отношению к заключенным и психически больным [Tsay, 2013]. Так, известно, что один из таких бесчеловечных экспериментов был проведен нацистскими врачами на польском священнике, заключенном концентрационного лагеря Дахау, отнюдь не страдавшем прогрессивным параличом. Цель эксперимента состояла в преднамеренном заражении

заключенного малярией для изучения и описания физиологических эффектов противомалярийного лечения [Spitz, 2005]. А поскольку первоначальным изобретателем метода маляриотерапии был Юлиус Вагнер-Яурегг и он же был активным нацистом (хотя и не являлся вдохновителем именно этого эксперимента и никак в нем не участвовал), неудивительно, что его имя стало ассоциироваться и с этим случаем, и с другими бесчеловечными нацистскими медицинскими экспериментами. Это привело постфактум к пересмотру восприятия всей деятельности Ю. Вагнер-Яурегга мировой медицинской общественностью и к осуждению его экспериментов по маляриотерапии прогрессивного паралича как аморальных, неэтичных и преступных (хотя они таковыми, по стандартам того времени, вовсе не были).

2. Несмотря на то что с позиций сегодняшнего дня для каждого из нас очевидно нарушение этических норм Ю. Вагнер-Яуреггом при проведении им своих исследований (нельзя не признать неэтичным метод намеренного заражения больных инфекционным возбудителем, притом что вероятность излечения от него далеко не была стопроцентной, а летальность — не нулевой), метод маляриотерапии для своего времени был революционным и сыграл важную роль в развитии биологической терапии психических заболеваний, подготовив тем самым почву для последующего возникновения психофармакологии [Frankenburg, Bladessarini, 2008]. В то время маляриотерапия была одним из немногих доступных психиатрам эффективных методов лечения психических заболеваний. Она позволяла пациентам, страдавшим прогрессивным параличом и ранее считавшимся неизлечимыми и приговоренными к пожизненной инвалидности и скорой смерти, не только восстановить свой изначальный, доболезненный психический и неврологический статус, но во многих случаях даже вернуться к работе, нормальной жизни и социальному функционированию. Это позволило в дальнейшем изобретателям других методов биологической терапии, таких как ЭСТ, ИКТ, а затем и первооткрывателям психотропных препаратов, в частности хлорпромазина, надеяться на то, что психические заболевания ***в принципе*** являются излечимыми, и искать методы их терапии [Tsay, 2013]. Сочетанное введение хинина и метиленового синего при купировании малярии после проведения больному курса маляриотерапии стало первым примером широко используемого сегодня комбинирования лекарств при лечении психических заболеваний, а открытие того факта, что по крайней мере одно из них — прогрессивный паралич — поддается терапевтическому воздействию, сыграло важную роль в создании первых психотропных

препаратов, поскольку показало потенциальную излечимость нарушений психического статуса с помощью лекарств и вдохновило исследователей на их поиски [Frankenburg, Bladessarini, 2008].

3. Значение открытия пиротерапии Ю. Вагнер-Яуреггом не ограничивается исторической ролью маляриотерапии, поскольку она послужила лишь предтечей изобретения в дальнейшем более современных, безопасных и эффективных методов усовершенствованной пиротерапии: сначала сульфозинотерапии, а затем и лечения пирогеналом, которое применяется как модификатор биологического ответа и средство преодоления резистентности и по сей день. Более того, сегодня, в 2018 г., мы, по всей видимости, присутствуем при «втором рождении» пиротерапии, на сей раз в форме локального нагревания мозга с помощью направленного транскраниального ультразвука, с той же целью — повышения проницаемости ГЭБ и преодоления резистентности.

4. Работы Ю. Вагнер-Яурегга имели фундаментальное значение для развития биологической психиатрии вообще и методов биологической терапии психических заболеваний в частности. Так, важность открытия им возможности использования искусственной гипертермии для лечения психозов состоит в том, что оно подорвало существовавший в то время «терапевтический нигилизм», который был заложен Эмилем Крепелином [Charney, Nestler, 2011; Tsay, 2013]. Открытие Ю. Вагнер-Яурегга показало, что психоз потенциально излечим и может иметь отнюдь не мистическую, а вполне идентифицируемую биологическую причину возникновения. Это в свою очередь побудило других ученых, коллег Ю. Вагнер-Яурегга искать методы лечения остальных психических расстройств и пытаться определить их органические, биологические корни, разгадать их природу, до того считавшуюся мистической и непознаваемой [Tsay, 2013]. В своей нобелевской лекции Ю. Вагнер-Яурегг подчеркнул, что, хотя механизм действия пиротерапии на момент начала ее применения был неизвестен, ее следует классифицировать как конкретно противосифилитический метод лечения, а не как неспецифическую терапию, такую как, например, холодные обливания [Wagner-Jauregg, 1965]. Это теоретическое положение имело в дальнейшем большое значение для развития биологической психиатрии, поскольку Ю. Вагнер-Яурегг впервые показал возможность именно специфического лечения конкретных форм психозов и впервые выдвинул идею о том, что индуцированная малярией лихорадка оказывает прямое ингибирующее воздействие на жизнедеятельность возбудителя сифилиса,

а не некое неспецифическое действие (а следовательно, потенциально возможно найти столь же специфическое этиотропное лечение и для других психических заболеваний) [Tsay, 2013]. Плохая проницаемость ГЭБ для препаратов мышьяка (сальварсан, неосальварсан), ртути и висмута (бийохинол, бисмоверол) и неудовлетворительные результаты лечения ими нейросифилиса (прогрессивного паралича) сделали его открытие эффективности пиротерапии еще более впечатляющим и важным как для научного сообщества, так и для тысяч благополучно излеченных пациентов [Tsay, 2013].

5. Научные заслуги Ю. Вагнер-Яурегга не ограничиваются изобретением пиротерапии, поскольку открытие им значения йодной профилактики кретинизма и роли тиреоидных и половых гормонов в коррекции психопатологии является предтечей современной психоэндокринологии.

Литература

1. Антропов Ю.Ф. О некоторых методах преодоления терапевтической резистентности при шизофрении у детей и подростков // Журнал невропатологии и психиатрии. 1981. № 10. С. 1522–1526.
2. Банщиков В.М., Невзорова Т.А. Психиатрия: Учебник. М.: Медицина, 1969.
3. Быков Ю.В., Беккер Р.А., Резников М.К. Депрессии и резистентность: Практическое руководство. М.: ИНФРА-М, 2013.
4. Albert M.R. Fever therapy for general paresis // International Journal of Dermatology. 1999. Vol. 38. No. 8. P. 633–637.
5. Aronoff D.M. Editorial review using live pathogens to treat infectious diseases: A historical perspective on the relationship between GB virus C and HIV // Antiviral Therapy. 2002. No. 7. P. 73–80.
6. Bennett A.E., Cash P.T., Hoekstra C.S. Artificial fever therapy in general paresis with electroencephalographic studies // Psychiatric Quarterly. 1941. Vol. 15. No. 4. P. 750–771.
7. Boeck E. Versuche über die Einwirkung künstlich erzeugten Fiebers bei Psychosen [Experiments on the effects of intentionally induced fever on psychoses] // Jahrbuch Psychiatrie und Neurologie. 1895. Vol. 14. S. 199–268.
8. Braslow J. Mental ills and bodily cures: Psychiatric treatment in the first half of the twentieth century. Vol. 8. University of California Press, 1997.
9. Charney D.S. et al. Neurobiology of mental illness. Oxford University Press, 2013.

10. Driver J.R., Gammel J.A., Karnosh L.J. Malaria treatment of central nervous system syphilis: Preliminary observations // Journal of the American Medical Association. 1926. Vol. 87. No. 22. P. 1821–1827.

11. Frankenburg F.R., Baldessarini R.J. Neurosyphilis, malaria, and the discovery of antipsychotic agents // Harvard Review of Psychiatry. 2008. Vol. 16. No. 5. P. 299–307.

12. Freitas D.R.C., Santos J.B., Castro C.N. Healing with malaria: A brief historical review of malariotherapy for neurosyphilis, mental disorders and other infectious diseases // Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2014. Vol. 47. No. 2. P. 260–261.

13. Gartlehner G., Stepper K. Julius Wagner-Jauregg: Pyrotherapy, simultanmethode, and 'racial hygiene' // Journal of the Royal Society of Medicine. 2012. Vol. 105. No. 8. P. 357–359.

14. Gonda V.E. Wagner-Jauregg and the priority of producing artificial fever for treatment of general paresis // The American Journal of Psychiatry. 1957. Vol. 114. No. 6. P. 561.

15. Haas L.F. Julius Wagner-Jauregg (1857–1940) // Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2002. Vol. 72. No. 1. P. 105.

16. Howes O.D., Khambhaita A., Fusar-Poli P. Julius Wagner-Jauregg, 1857–1940 // American Journal of Psychiatry. 2009. Vol. 166. No. 4. P. 409.

17. Karamanou M. et al. Julius Wagner-Jauregg (1857–1940): Introducing fever therapy in the treatment of neurosyphilis // Psychiatrike = Psychiatriki. 2013. Vol. 24. No. 3. P. 208.

18. Mahoney J.F., Arnold R.C., Harris A.D. Penicillin treatment of early syphilis — a preliminary report // American Journal of Public Health and the Nations Health. 1943. Vol. 33. No. 12. P. 1387–1391.

19. Малкина М.Г., Мартынов Л.А. Стимуляция пирогенного эффекта сульфозином // Фармакология и токсикология. 1958. Т. 21. Вып. 3. С. 47–49.

20. Pilcz A. Über Heilversuche an Paralytikern [On therapeutic experiments in paralytics // Jahrbuch Psychiatrie und Neurologie. 1905. Vol. 25. S. 141–167.

21. Pinel P. A treatise on insanity. Sheffield, 1806.

22. Raju T.N.K. The nobel chronicles // The Lancet. 1999. Vol. 353. No. 9158. P. 1108.

23. Bonnie R.J. Soviet psychiatry and human rights: Reflections on the report of the US delegation // Law, Medicine and Health Care. 1990. Vol. 18. No. 1–2. P. 123–131.

24. Rosenblium A.S. Relation of febrile diseases to the psychoses // Trudi vrachei Odesskoi gorodskoi bolnicy. 1876. Vol. 1877.

25. Scheck D.N. et al. Neurosyphilis // Infectious Disease Clinics of North America. 1994. Vol. 8. No. 4. P. 769–795.

26. Schonbauer L., Jantsch M. Lebenserinnerungen von Julius Wagner-Jauregg. Wien, Austria: Springer Verlag, 1950.
27. Shorter E. A history of psychiatry: From the age of the asylum to the era of prozac. New York, 1997.
28. Spitz V. Doctors from hell: The horrific account of Nazi experiments on humans. Sentient Publications, 2005.
29. Tsai S.J. Transcranial focused ultrasound as a possible treatment for major depression // Medical Hypotheses. 2015. Vol. 84. No. 4. P. 381–383.
30. Tsay C.J. Julius Wagner-Jauregg and the legacy of malarial therapy for the treatment of general paresis of the insane // The Yale Journal of Biology and Medicine. 2013. Vol. 86. No. 2. P. 245–254.
31. Virchow R. On the action of Koch's remedy upon internal organs in tuberculosis // The Lancet. 1891. Vol. 137. No. 3516. P. 130–132.
32. Wagner-Jauregg J. The history of the malaria treatment of general paralysis // American Journal of Psychiatry. 1946. Vol. 102. No. 5. P. 577–582.
33. Wagner-Jauregg J. Infektions-und Fiebertherapie // Allgemeine Therapie. Springer, Berlin, Heidelberg, 1936. S. 27–89.
34. Wagner-Jauregg J. The treatment of dementia paralytica by malaria inoculation. Nobel Lectures. Physiology or Medicine 1922–1941. 1965.
35. Wagner-Jauregg J. The treatment of general paresis by inoculation of malaria // Journal of Nervous and Mental Diseases. 1922. Vol. 55. P. 369–375.
36. Wagner-Jauregg J. Über die Einwirkung der Malaria auf die progressive Paralyse. 1918.
37. Wagner-Jauregg J. Ueber die Einwirkung, fieberhafter Erkrankungen auf Psychosen. Toeplitz & Deuticke, 1887.
38. Wagner-Jauregg J. Verhütung und Behandlung der progressiven Paralyse durch Impfmalaria [Prevention and treatment of progressive paralysis by malaria inoculation] // Handbuch der experimentellen Therapie Ergänzungsband. Munich, 1931.
39. Wagner-Jauregg, Vorbeugung des Kropfes. Wien. reed. Wochenschr, 1923. S. 2086.
40. Whitrow M. Julius Wagner-Jauregg (1857–1940) // Journal of Medical Biography. 1993. Vol. 1. No. 3. P. 137–143.

Макс Гамильтон (Max Hamilton)
(1912–1988)

ПРОФЕССОР МАКС ГАМИЛЬТОН, ЕГО ШКАЛА ДЕПРЕССИИ, И НЕ ТОЛЬКО

Макс Гамильтон родился 9 февраля 1912 г. в г. Оффенбах-на-Майне (Германия), недалеко от Франкфурта-на-Майне, в семье Генри Химмельшайна и его жены Сары Клейнберг [Rollin, 2004]. В 1915 г., когда М. Гамильтону было всего три года, его семья (еще под фамилией Химмельшайн) эмигрировала в Англию, после переезда поселившись в восточной части Лондона. М. Гамильтон получил среднее образование в школе с математическим уклоном, что дало ему определенный опыт в области математики и в будущем очень пригодилось при статистическом анализе [Ozarin, 2002]. После окончания средней школы он начал изучать медицину в Университетском колледже медицинской школы Лондонского университета. После получения медицинского образования в 1934 г. вернулся в Ист-Энд, работая врачом в одном из самых бедных районов Лондона (известно, что в течение нескольких лет после окончания университета М. Гамильтон был врачом общей практики, а его пациентами — в основном пенсионеры) [Ozarin, 2002]. Когда в 1939 г. Вторая мировая война пришла в Великобританию, он поступил на службу в ВВС страны

[Henry, 1989] и был назначен полковым врачом в инженерное подразделение. В данном подразделении часть военнослужащих проходили службу именно в связи с тем, что наличие у них тех или иных психоэмоциональных проблем вынудило воинские власти счесть их непригодными для службы в традиционных боевых воинских частях и направить их в подразделение, более «легкое» по нагрузкам и не имеющее доступа к оружию. Считается, что именно там, в процессе оказания медицинской помощи этим солдатам, у М. Гамильтона зародился интерес к психическим болезням, прежде всего к депрессивным расстройствам [Ozarin, 2002].

По окончании военных действий, в 1946 г., М. Гамильтон начал свою клиническую психиатрическую практику в больнице Модсли в Лондоне [Worboys, 2013]. Оттуда, однако, ему вскоре пришлось уволиться из-за серьезных разногласий с руководством больницы, негативные воспоминания о которых остались с ним на всю жизнь [Ozarin, 2002].

После этого он непродолжительное время работал в больнице Университетского колледжа в Лондоне в должности аспиранта. Там он познакомился и подружился с Сирилом Бертом, уже хорошо известным на тот момент исследователем и статистическим психологом. М. Гамильтон стал его учеником и перенял у него интерес к клинической психологии и медицинской статистике, научился многим приемам работы, в частности применению шкал-опросников [Ozarin, 2002]. Таким образом, во время своей работы в больнице Университетского колледжа М. Гамильтон заложил прочную основу для своей будущей карьеры. Именно там у него первоначально и возник интерес к использованию методов психологии, статистики и психометрии в клинической психиатрии [Henry, 1989]. В этот период М. Гамильтон начал понимать важность психометрии в исследовании психиатрической патологии. В этом отношении он был далеко впереди своего времени, поскольку использование статистических методов и методов экспериментальной и клинической психологии в психиатрии тогда еще было совершенно новым явлением [Henry, 1989].

С самого того момента, когда М. Гамильтон только начал свою психиатрическую карьеру в Университетском колледже, он считал, что психометрия должна быть строгой научной дисциплиной, важность которой в области клинических исследований и клинической практики сопоставима с важностью биохимии или фармакологии [Bech, 2009]. Его исследования по применению методов психометрии

и клинической психологии в психиатрии начались в 1947 г. с изучения личностных особенностей пациентов, страдающих от язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [Henry, 1989]. Диссертация на звание Ph.D. по психологии была посвящена именно этой теме. В дальнейшем М. Гамильтон продолжил ее разрабатывать, изучая психометрическими и психологическими методами статистические корреляции между различными типами личности и психосоматическими расстройствами. Прекрасное математическое образование, полученное в школе, и врожденный математический талант помогли ему в освоении методов математической статистики и способов их применения в медицине (так называемой медицинской статистики — дисциплины, только-только начавшей зарождаться в то время). В конечном счете М. Гамильтон стал статистиком, и одна из его инноваций состояла именно в применении методов математической статистики к психиатрии — той области медицины, где она до того практически не применялась.

Позже М. Гамильтон перешел на работу в больницу Королевского колледжа в Лондоне в качестве старшего помощника заведующего психиатрическим отделением Денниса Хилла, известного в Великобритании психиатра. Затем работал старшим психиатром в Больнице имени королевы Виктории, где приобрел ценный клинический опыт [Henry, 1989]. Впоследствии М. Гамильтон гордился тем, что был одним из немногих профессоров психиатрии в Англии, кто не только преподавал, но и действительно работал «в поле» (*in the field*), непосредственно в психиатрических госпиталях и больницах, и приобрел там большой практический опыт [Henry, 1989].

В 1953 г. М. Гамильтон перешел на работу в Университет Лидса и переехал в этот город. Там он получил должность старшего преподавателя кафедры психиатрии и сосредоточился на изучении депрессивных расстройств (которые, напомним, особенно интересовали его давно, еще со времен военной службы) и составлении шкалы для оценки выраженности этих нарушений [Worboys, 2013]. Начал эту работу М. Гамильтон с того, что в соавторстве с Г. Харгрейвсом создал первую пробную шкалу для оценки уровня тревоги, для того чтобы иметь возможность математически измерить и документально отследить эффективность изучавшегося тогда нового потенциального транквилизатора, бензацина, при лечении тревожных нарушений [Hargreaves et al., 1957]. Первая версия шкалы Гамильтона для оценки депрессий (Hamilton Rating Scale for Depression, HRSD) была опубликована им в 1959 г. в соавторстве с Джеком

Уайтом [Hamilton, White, 1959]. Уже год спустя М. Гамильтон выпустил усовершенствованную версию своей шкалы для измерения тяжести симптомов депрессии [Hamilton, 1960]. Именно эту шкалу мы знаем сегодня как классическую «шкалу депрессии Гамильтона» (HAM-D). С 1960 г. и до настоящего времени она остается наиболее широко используемой и популярной из всех известных современных шкал в психиатрии [Bech, 2009]. Интересно отметить, что в предисловии к своей статье 1960 г., где он представил усовершенствованную версию HRSD, ставшую известной под названием «шкалы депрессии Гамильтона», ученый говорил о возможности и вероятности появления еще одной, еще более доработанной и усовершенствованной версии этой шкалы, поскольку считал как ее первоначальный, так и обновленный варианты неидеальными. Однако время показало, что эти опасения М. Гамильтона были необоснованными, так как вскоре после своего появления его шкала завоевала широчайшее признание и популярность в качестве стандартного инструмента измерения тяжести депрессии, и нужда в ее пересмотре и редактировании не возникала более никогда [Henry, 1989]. Статистическая валидность шкалы Гамильтона подтверждена десятками независимых исследований. На протяжении последующих лет она была переведена на многие языки мира, валидирована в национальных версиях и стала широко использоваться во всем мире при оценке эффективности лечения депрессивных расстройств. Например, в клинических испытаниях АД критерием терапевтического ответа обычно является редукция показателей шкалы HAM-D ниже 50% от исходного уровня до начала исследования, а критерием достижения ремиссии — нормализация показателей шкалы HAM-D, т.е. снижение до уровня ниже среднепопуляционного). М. Гамильтон был одним из первых, кто понял важность и необходимость объективных оценочных шкал для измерения тяжести различных психических патологий.

Первое исследование с применением этой шкалы, по всей видимости, принадлежит австралийским специалистам, которые в 1962 г. впервые попытались количественно, с использованием HAM-D, оценить эффективность амитриптилина при лечении депрессии [Burt et al., 1962]. В 1963 г. Джей Ти Роуз опубликовал первое исследование о влиянии ЭСТ на депрессию с применением этой шкалы (собственно, именно с тех пор строго математически доказано, что ЭСТ эффективнее АД, до той поры такое утверждение базировалось лишь на общем клиническом впечатлении) [Rose, 1963]. Однако, несмотря

на эти одиночные сообщения, как пишет Мартин Рот в краткой биографии М. Гамильтона, «потребовалось более десяти лет, прежде чем масштаб и значение изобретения М. Гамильтоном шкалы HRSD были поняты, оценены и признаны в качестве его основного вклада в науку и клиническую практику» [Roth, 1990]. Даже спустя более 55 лет после введения шкалы Гамильтона в клиническую практику статья о ней является одним из наиболее цитируемых в психиатрической литературе о депрессии источников [Ozarin, 2002].

Шкала Гамильтона по депрессиям доказала свою полезность и состоятельность в психофармакологических исследованиях. Его рейтинговая шкала измерения тяжести тревоги (HAM-A) тоже оказалась весьма полезной в клинической практике наряду со шкалой измерения тяжести депрессии, хотя она и реже используется в клинических исследованиях. Помимо своего участия в психофармакологических испытаниях и изобретения шкал М. Гамильтон опубликовал две книги: «Психосоматика» (1955) и «Лекции по методологии клинических исследований» (1974).

В 1959 г. М. Гамильтон провел год в исследовательском центре в больнице Святой Елизаветы в Вашингтоне, округ Колумбия, где повышал свою квалификацию под руководством доктора медицины Джоэла Элькеса [Ozarin, 2002]. Затем он два года, в 1959–1960 гг., проработал приглашенным ученым (советником) в Национальном институте психического здоровья (NIMH Psychiatry Facility), расположенном в Бетесде, штат Мэриленд, США. После своего возвращения из Национального института психического здоровья М. Гамильтон работал несколько лет в качестве члена Совета медицинских исследований в Йоркшире [Henry, 1989].

В 1963 г., в возрасте 51 года, он был назначен на должность заведующего кафедрой психиатрии Университета Лидса. Во время пребывания в этой должности он изменил программу обучения студентов и молодых врачей на кафедре, введя клиническую психологию, медицинскую статистику и разделы, касающиеся социальной работы, что было весьма прогрессивным изменением. Биопсихосоциальная модель психических заболеваний тогда только начинала получать признание, важность не только биологических, но также социальных и психологических факторов в патогенезе психических расстройств. В то время такая модель недопонималась многими биологическими психиатрами, а психиатрическая и психологическая школы развивались в изоляции друг от друга и часто относились друг к другу с неприязнью) [Henry, 1989]. Эти новшества привели

к тому, что на кафедре психиатрии, руководимой М. Гамильтоном, были созданы дополнительные курсы по клинической психологии, а кафедра получила право присвоения степеней и выдачи дипломов по социальной психиатрии. В течение всего своего срока заведования кафедрой психиатрии М. Гамильтон особое внимание уделял качеству академического обучения психиатров, донесению до них значимости клинических исследований и обучению их правильной оценке качества исследований с позиций доказательной медицины, в том числе с применением методов математической статистики. Кроме того, М. Гамильтон считал, что социальные работники вносят важный вклад в заботу о психически больных, в их социализацию и становление качественных ремиссий, и стремился повысить квалификацию социальных работников в области психиатрии и улучшить академическую составляющую в их обучении. К сожалению, открытые М. Гамильтоном на кафедре психиатрии Университета Лидса курсы по социальной работе в психиатрии, клинической психологии, математической статистике в психиатрии были позднее, в 1981–1982 гг., закрыты в результате запущенной университетским руководством программы экономии бюджетных средств университета.

М. Гамильтон был первым президентом Британской ассоциации психофармакологии, почетным членом Королевской коллегии психиатров и одним из немногих президентов Британского психологического общества, которые были по образованию психиатрами, а не психологами (1972). Он также был многолетним главным редактором журнала «Психофармакология». В 1980 г. М. Гамильтон был награжден премией Пола Хоха от Американской психологической ассоциации за выдающиеся психиатрические исследования [Henry, 1989], а в 1983 г. был отмечен Университетом Лидса специальной премией за лучшую диссертацию на соискание ученой степени доктора медицины [Henry, 1989].

Кроме того, М. Гамильтон был очень популярным преподавателем и лектором. Его часто приглашали читать лекции как в Великобритании, так и за рубежом. Он был прекрасно образован, знал немецкий и французский языки и часто читал свои лекции в немецкоязычных и франкоязычных странах на родных языках слушателей [Henry, 1989]. М. Гамильтон был частым гостем в Соединенных Штатах, где проводил много времени после своего выхода на пенсию. Он часто представлял свои краткие, но четкие обзоры по многим проблемам психиатрии [Henry, 1989]. М. Гамильтон обладал особым

даром формулировать очень острые, проницательные и актуальные вопросы, и если он чувствовал, что прав (а обычно так и было), то упорно и настойчиво отстаивал свою точку зрения, вступая в жаркие дискуссии с учеными с мировыми именами, невзирая на их статус, заслуги и звания. В свою очередь, критики в собственный адрес М. Гамильтон никогда не боялся и не избегал [Henry, 1989].

По воспоминаниям современников, он был очень строгим и требовательным, но при этом справедливым преподавателем, чем произвел неизгладимое впечатление на многих своих учеников и повлиял на их становление как профессионалов. При этом М. Гамильтон был убежденным сторонником концепции гуманистической психиатрии, всегда подчеркивал ведущую роль пациента как в клинической работе, так и в научных исследованиях, и напоминал, что все должно делаться в конечном счете ради блага больного, а не защиты неких абстрактных «интересов общества» или удовлетворения научного интереса. Несмотря на то, что о строгости М. Гамильтона как преподавателя ходили легенды, известно также, что он был по-человечески очень добр к своим студентам и ученикам и охотно оказывал им разнообразную помощь (в том числе нередко даже материальную). М. Гамильтон был очень демократичен в общении и часто устраивал у себя дома вечеринки для широкого круга студентов и коллег как из Великобритании, так и из других стран.

За пределами профессиональной сферы М. Гамильтон интересовался политикой, он всегда выступал в защиту прав обездоленных и угнетенных. Ученый придерживался левых (в западном, не коммунистическом понимании), либеральных и гуманистических взглядов. Кроме того, он также увлекался фотографией и достиг больших успехов в освоении фотоискусства. Он очень любил садоводство, занимался разведением нарциссов и орхидей, которые самолично высаживал в своем саду возле дома в Лидсе. М. Гамильтон страдал хронической бессонницей, поэтому любил приглашать некоторых своих наиболее умных учеников проводить с ним ночь рядом со старой школьной доской, вместе разбирая лекционный материал.

М. Гамильтон был дважды женат. У него было два сына от первого брака, который состоялся в 1933 г., и две дочери и сын от второго брака. Известно, что он поддерживал регулярные контакты со всеми своими детьми. Макс Гамильтон умер 6 августа 1988 г. в возрасте 76 лет.

Литература

1. Bech P. Fifty years with the Hamilton scales for anxiety and depression // Psychotherapy and Psychosomatics. 2009. Vol. 78. No. 4. P. 202–211.
2. Burt C.G. et al. Amitriptyline in depressive states: A controlled trial // The British Journal of Psychiatry. 1962. Vol. 108. No. 456. P. 711–730.
3. Hamilton M. A rating scale for depression // Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 1960. Vol. 23. No. 1. P. 56.
4. Hamilton M., White J.M. Clinical syndromes in depressive states // The British Journal of Psychiatry. 1959. Vol. 105. No. 441. P. 985–998.
5. Hargreaves G.R., Hamilton M., Roberts J.M. Benactyzine as an aid in treatment of anxiety states // British Medical Journal. 1957. Vol. 1. No. 5014. P. 306.
6. Henry R. Rollin Obituary // Bulletin of the Royal College of Psychiatrists. 1989. Vol. 13. P. 43–45.
7. Ozarin L. Hamilton: The man behind the scale. 2014.
8. Rollin R.H. Hamilton, Max (1912–1988) // Oxford Dictionary of National Biography. Oxford University Press. September 2010. Available at: http://www.oxforddnb.com/view/article/70380 (accessed: 16.07.2012).
9. Rose J.T. Reactive and endogenous depressions — response to ECT // The British Journal of Psychiatry. 1963. Vol. 109. No. 459. P. 213–217.
10. Roth M. Max Hamilton: A life devoted to psychiatric science // The Hamilton Scales. Springer, Berlin, Heidelberg, 1990. P. 1–9.
11. Worboys M. The Hamilton rating scale for depression: The making of a ‘gold standard’ and the unmaking of a chronic illness, 1960–1980 // Chronic Illness. 2013. Vol. 9. No. 3. P. 202–219.

О Максе Гамильтоне

П.В. Морозов

Когда я вспоминаю Макса Гамильтона, всегда в памяти всплывает его незабываемая улыбка: добрая и ироничная, чуть насмешливая и в то же время сочувственная, веселая и парадоксально грустная.

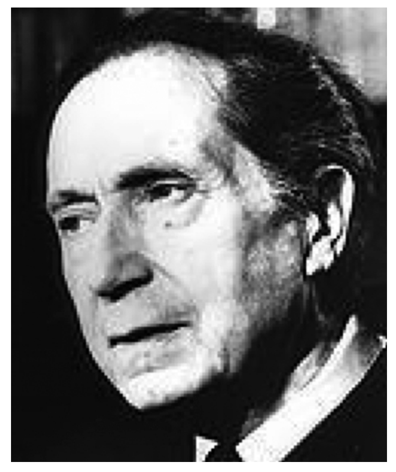
Я познакомился с этим выдающимся психиатром современности, автором знаменитых шкал для оценки депрессии и тревоги, в 1980 г. в Женеве во время работы на одном из совещаний Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по проблемам психофармакологии. Время было не самое легкое, к советским относились настороженно, да и мы чувствовали некую напряженность. К тому же я был весьма молод и неопытен в международных делах, да и мой английский оставлял желать лучшего.

И Гамильтон прекрасно разобрался в ситуации, первым подошел ко мне и представился, расспросил все обо мне. И в дальнейшем он всегда опекал меня, вводил в курс дела. На всю жизнь запомнил его мудрый совет и урок, данный мне на стартовом совещании по кросс-этническим сравнениям действия психофармакологических препаратов. Профессор отозвал меня в сторону и сказал буквально следующее: «Питер, послушай совета старого еврея: запиши в резолюцию совещания пункт о том, что ранее финального общего доклада никто не вправе публиковать собственные данные». Я попытался возразить, что результаты будут так нескоро, но Макс убедил меня. Через 4 года я оценил в полной мере, насколько он был прав: все центры с нетерпением требовали разрешения от ВОЗ на досрочную публикацию собственных результатов, но я был непреклонен, ссылаясь на ранее согласованный всеми участниками документ.

На совещаниях Макс Гамильтон был очень точен в своих формулировках, требователен, краток и ироничен. Работать с ним было не только честью для меня, но и большим удовольствием. Нельзя было представить себе, что этот гроссмейстер статистики и психометрики совсем не сухой и черствый сухарь, но весьма живой и тонко чувствующий ситуацию человек.

Всегда вспоминаю его добрый юмор: в 1985 г. Макс знакомил меня с Филадельфией, где проходил Конгресс по биологической психиатрии. Видя, что достопримечательности города весьма быстро закончились, он рассказал мне в шутку историю о том, как на американском телевидении проводили конкурс «Знаете ли вы Филадельфию?» с первой премией в виде бесплатного недельного пребывания в пятизвездочном отеле города на двоих. Макс немного помолчал и продолжил: «А за второе место — две бесплатные недели там же и три недели — за третье место!»

За несколько месяцев до его ухода из жизни я встретил Макса Гамильтона на конференции по психофармакологии в Чехословакии. Вечером он лихо танцевал танго. На его лице была его незабываемая улыбка.



Жан Деле (Jean Delay)
(1907–1987)

Пьер Деникер (Pierre Deniker)
(1917–1998)

ЖАН ДЕЛЕ И ПЬЕР ДЕНИКЕР — ПИОНЕРЫ ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ

Сегодня лечение самых разных психических заболеваний невозможно представить без применения психофармакологических средств, в частности антипсихотиков (АП). Давно ушли в историю те времена, когда АП использовали только при шизофрении и других психозах. На сегодняшний день показания к применению АП намного шире: это и маниакальные состояния, и депрессии (причем не только психотические их формы), и нормотимическая профилактика рецидивов фазных аффективных расстройств, и тяжелые или резистентные тревожные расстройства, и неспецифическая агрессивность при деменции и др. Более того, показания к применению АП давно перешагнули рамки психиатрии: многие препараты этой группы с успехом используются и в неврологии (при лечении диссомнических состояний, болевых синдромов и др.), и в общесоматической медицине (например, как противорвотные или в качестве компонента премедикации перед неприятными либо болезненными вмешательствами и др.), а также в наркологии. Еще важнее то, что именно появление первых АП дало импульс к зарождению психофармакологии как таковой: именно в результате изучения свойств и химической структуры первых АП были созданы и первые трициклические антидепрессанты (ТЦА), а также

возникло само представление о принципиальной возможности лечения психических заболеваний лекарствами, противоречившее всей традиционной философской парадигме об их неизлечимости.

Почти 30 лет тому назад на смену АП первого поколения, которые нынче принято называть типичными (ТАП), пришли АП второго поколения, атипичные (ААП). Их важнейшими преимуществами являются более низкая частота ЭПС и акатизии, сравнительная редкость вызываемого ими вторичного нейролептического дефекта (вторичной, нейролептик-индуцированной, негативной симптоматики) и нейролептической депрессии, меньшее негативное влияние на когнитивные функции пациентов и иногда даже положительное воздействие на их когнитивное функционирование, на аффективную сферу и социализацию больных шизофренией, на проявления негативной симптоматики. Иными словами, современные ААП обладают не только лучшей переносимостью, обеспечивающей более высокую комплаентность больных, но и более широким спектром воздействия на разные проявления болезни. Тем не менее, ТАП и сегодня не утратили своего значения, особенно в случаях резистентности к ААП, их непереносимости или недоступности, либо в ситуациях, когда необходимо быстрое купирование острого психомоторного возбуждения и агрессивности. В таких условиях нежелательное обычно побочное экстрапирамидное и «апато-абулизирующее» действие ТАП оказывается важным преимуществом, обеспечивающим быстрое моторное успокоение, своего рода «психофармакологическое связывание» остро-возбужденных больных.

К сожалению, сегодня не каждый молодой российский психиатр, назначающий АД и АП, знает и помнит, кому же обязана мировая психиатрия открытием первого в истории АП и зарождением психофармакологии как науки. В этой связи цель данной статьи — напомнить о двух замечательных французских психиатрах, Жане Деле и Пьере Деникере, благодаря которым впервые стало возможным лекарственное лечение психических заболеваний. Значение этого открытия выходит далеко за рамки психиатрии: оно имело огромные социальные последствия, радикально революционизировало и гуманизировало психиатрию и создало предпосылки для ее деинституционализации, для интеграции в общество ранее считавшихся неизлечимыми психически больных, для зарождения концепции их прав. В этой статье мы сначала дадим краткую биографическую справку о каждом из ученых, после чего перейдем непосредственно к описанию истории внедрения первого АП в практику.

* * *

Ж. Деле родился 14 ноября 1907 г. в г. Байонне (Франция). В возрасте 15 лет, окончив школу экстерном за последние два класса, он поступил на медицинский факультет в Париже. Там, уже будучи студентом, он выбрал специализацию по психиатрии, так как боялся вида крови, что не давало ему возможности избрать хирургическую специализацию [Blackwell, 2002]. В 1928 г. Ж. Деле стал стажером и самым молодым врачом в одной из парижских психиатрических больниц. В 1939 г. он присоединился к сотрудникам больницы Святой Анны в Париже. Впоследствии, в возрасте 39 лет, он возглавил психиатрическое отделение этой больницы и в данной должности оставался до своего ухода на пенсию в 1970 г. (в возрасте 63 лет) [Blackwell, 2002]. В 31 год Ж. Деле получил звание профессора в области медицины, опять-таки став самым молодым профессором психиатрии во Франции, а к середине Второй мировой войны — докторскую степень в области литературы [Blackwell, 2002]. Известно, что он выступал экспертом-консультантом на Нюрнбергском процессе, где освидетельствовал Рудольфа Гесса и Юлиуса Штрайхера и подтвердил их вменяемость (эти высокопоставленные нацистские преступники пытались избежать наказания, симулируя помешательство). Ж. Деле был убежденным противником нацизма, а к режиму Виши относился с брезгливым презрением.

Ж. Деле был председателем первого Международного конгресса по психиатрии, состоявшегося в Париже в 1950 г., а в 48 лет был избран членом Французской академии медицины, став одним из самых молодых академиков [Blackwell, 2002]. Именно ему принадлежит честь не только открытия антипсихотического эффекта хлорпромазина, но и введения самого термина «нейролептик» (в наше время устаревшего). Кроме того, уже после установления антипсихотического действия хлорпромазина Ж. Деле, изучая опыт индийских врачей, обнаружил антипсихотические свойства резерпина и внедрил его в психиатрическую практику. При этом его научная скромность была такова, что, начав применять резерпин, он публично заявил, что первооткрывателями АП на самом деле были не они с П. Деникером, а индийские врачи, и что честь этого открытия принадлежит кому-то из глубины веков. Научные интересы Ж. Деле не ограничивались только исследованием АП: он изучал также АД, а в конце своей научной карьеры посвятил немало времени таким серотонинергическим галлюциногенам, как ЛСД, псилоцибин и мескалин, которые он называл

«онейрогениками». Безусловно, самым крупным научным достижением Ж. Деле стало открытие антипсихотического действия хлорпромазина (названного тогда «Largactil»). В 1960 г. Ж. Деле председательствовал на первом Конгрессе по психосоматической медицине.

Ж. Деле был первым в истории ученым, который два раза подряд избирался президентом Всемирной психиатрической ассоциации (ВПА) — WPA (1950, 1957). Кроме того, он был одним из основателей Международной коллегии нейропсихофармакологии (CINP), а затем в 1966 г. был избран ее президентом. За время своей долгой и плодотворной научной карьеры Ж. Деле опубликовал более 40 книг, а также более 700 научных статей по разным областям психиатрии и психофармакологии [Blackwell, 2002].

Жан Деле умер 29 мая 1987 г. в Париже.

* * *

П. Деникер родился в Париже 16 февраля 1917 г., был участником Второй мировой войны в рядах французской армии Сопротивления, награжден Военным крестом. В 1945 г. защитил докторскую диссертацию по медицине и был назначен директором психиатрической клиники Святой Анны в Париже, в которой проработал до 1985 г. В 1961 г. стал профессором в области психиатрии и неврологии. Он также был избран академиком Национальной медицинской академии. За научные заслуги награжден орденом Почетного легиона (одной из наивысших государственных наград Франции) и Национальным орденом за заслуги.

П. Деникер был удостоен многих наград, в том числе премии Ласкера в 1957 г. за внедрение хлорпромазина в психиатрическую практику [Healy, 1998]. Впоследствии он сыграл выдающуюся роль в развитии Международной коллегии нейропсихофармакологии (CINP), возглавив ее в 1972 г. Он опубликовал серию ключевых статей и книг с изложением истории открытия АП и впервые описал ЭПС при их применении [Deniker, 1970; 1983], обратив особое внимание на принципиальную важность минимизации ЭПС при лечении АП, на связь ЭПС со вторичной негативной симптоматикой и нейролептической депрессией и со снижением общей эффективности терапии АП. В этой связи П. Деникер выдвинул концепцию лечения психозов минимально необходимыми дозами АП, в то время как ученые и врачи-практики в других странах обычно стремились (и до сих пор нередко стремятся) к максимизации или необоснованному завышению доз. Вообще из

воспоминаний современников известно, что П. Деникер был чутким, внимательным и наблюдательным врачом-клиницистом, а также отличался гуманностью и корректностью по отношению к больным [Healy, 1998]. В 1975–1998 гг. он был редактором журнала «L'encéphale».

Умер П. Деникер в Париже 17 августа 1998 г. в возрасте 81 года.

Предпосылки для внедрения первого антипсихотика в психиатрическую практику

Считается, что слово «психофармакология» впервые было использовано в 1920 г. Дэвидом Махтом, американским фармакологом, в названии статьи, описывающей влияние жаропонижающих препаратов, таких как хинин и ацетилсалициловая кислота, на «нервно-мышечную координацию» [Macht, 1920]. Зачатки психофармакологии уходят корнями в глубь веков, к Гиппократу, пытавшемуся применять для лечения депрессий вино, настойки опия и конопли, а для терапии маний — минеральную воду с Крита, которая, как установил позже Парацельс, была богата солями лития, магния и брома. С конца XIX в. психиатры использовали для лечения психических заболеваний хлоралгидрат, паральдегид, барбитураты. Тем не менее до 1950 г. такой научной дисциплины, как психофармакология, не существовало, как не было и никакой мало-мальски эффективной и специфической терапии психических заболеваний: все известные в то время препараты способны были давать лишь неспецифическую седацию, но не более того [Ban, 2007].

Физиологи, изучая механизмы поддержания сна и бодрствования, обнаружили, что наряду с катехоламинами (адреналином, норадреналином, дофамином) большую роль в этих процессах играет гистамин, выделяющийся в туберомамиллярном ядре гипоталамуса при пробуждении и способствующий поддержанию бодрствования. На этой основе у нейрохирурга Анри Лабори в 1949 г. родилась идея о том, что тревога и возбуждение, испытываемые многими пациентами перед операцией, мешающие проявлению действия анестетиков и вынуждающие увеличивать их дозы, могут быть связаны с избытком гистамина в мозге, поэтому включение препаратов, снижающих или блокирующих эффекты гистамина, в премедикацию способно не только снять тревогу и возбуждение, но и облегчить индукцию в наркоз и позволить снизить дозы анестетиков [Ramachandraiah et al., 2009]. Помимо этого А. Лабори предположил, что избыточное выделение гистамина в организме во время операции может приводить к таким

неблагоприятным эффектам, как шоковые и коллаптоидные состояния, снижение эффективности обезболивания, пробуждение во время операции, посленаркозное возбуждение, тревога и возбуждение перед операцией и даже летальный исход [Кандель, 2012]. С целью уменьшить влияние гистамина на организм А. Лабори начал экспериментировать с добавлением к стандартной премедикации барбитуратами и атропином или скополамином доступного тогда первого антигистаминного средства — дифенгидрамина (димедрола). Результаты А. Лабори не понравились, так как этот препарат часто вызывал вместо желаемого успокоения больного проблематичную сонливость и неспособность выполнять словесные команды или же холинолитическое опьянение и парадоксальное возбуждение. В этой связи А. Лабори попросил знакомого химика-фармаколога Поля Коче поискать более селективные, лишенные холинолитических ПЭ антигистаминные средства. Так родилось фенотиазиновое производное — прометазин (пипольфен, дипразин), результаты использования которого значительно больше удовлетворили А. Лабори в его поисках оптимального средства для премедикации. Он стал стандартно применять прометазин наряду с барбитуратами и скополамином для облегчения введения пациентов в наркоз и предотвращения хирургического шока и назвал эту смесь «литическим коктейлем» (или «коктейлем для анестезии»). Вскоре А. Лабори попросил того же П. Коче синтезировать антигистаминный препарат, который бы мог вызывать еще большую седацию, а также сильнее, чем прометазин, снижать температуру тела. Так путем небольшой модификации молекулы прометазина родился хлорпромазин, который А. Лабори и стал применять (вместе с прометазином или вместо его) в премедикации с барбитуратами и скополамином. Он считал, что снижение температуры тела очень важно для минимизации хирургического шока, так как оно уменьшает мозговой метаболизм и потребление кислорода, и пытался использовать хлорпромазин и прометазин вместе с физическим охлаждением тела для индукции искусственной гипотермии в ходе наркоза. При этом он обнаружил, что хлорпромазин, введенный в вену в дозе от 50 до 100 мг, вызывает у хирургических пациентов выраженную седацию, но без потери сознания и лишь с незначительной сонливостью и тенденцией к засыпанию, что облегчает индукцию в наркоз и снижение температуры тела [Ban, 2007]. Ученый также заметил, что возбужденные, тревожные или агрессивные пациенты, включая психически больных, которым тоже приходилось делать операции, под воздействием прометазина и особенно хлорпромазина становились гораздо

спокойнее, у них купировались возбуждение, тревога и агрессивность и возникало своеобразное состояние расслабления, апатии и полного безразличия к окружающему, которое А. Лабори назвал «атараксией» [Ramachandraiah et al., 2009]. Ни один известный тогда препарат, включая барбитураты, морфин, хлоралгидрат, скополамин, не вызывал похожего состояния. Сильное успокаивающее действие хлорпромазина на возбужденных, тревожных и агрессивных больных перед операцией произвело на А. Лабори такое впечатление, что он задумался о том, нельзя ли попытаться применить этот препарат для успокоения возбужденных, агрессивных и тревожных пациентов, страдающих психическими расстройствами, вне контекста предстоящей операции. А. Лабори придавал большое значение в механизмах действия хлорпромазина его вегетостабилизирующему действию, способности уменьшать нейровегетативные реакции на хирургический стресс. Его первая работа, посвященная хлорпромазину, была опубликована в 13-м февральском номере «La Presse Medical» в 1952 г. под названием «Новый вегетативный стабилизатор» [Laborit et al., 1952].

После написания и публикации этой работы в соответствии с выводами, которые он сделал на основе своих наблюдений за действием хлорпромазина на больных перед операцией, А. Лабори попытался убедить знакомых французских психиатров в возможности терапевтического использования этого препарата в психиатрии и побудить их к проведению экспериментов с этим средством [Ramachandraiah et al., 2009]. Первым психиатром, которого А. Лабори удалось «сагитировать» попробовать хлорпромазин, была его подруга психиатр Корнелия Карти. Однако она боялась применить хлорпромазин сразу на пациентах и решила сначала попробовать его на себе. Но после введения 100 мг хлорпромазина в вену и резкого вставания она упала и потеряла сознание (с ней случился ортостатический коллапс), утратив при этом контроль за мочеиспусканием, после чего она категорически отказалась от попыток применения хлорпромазина у своих больных. Запретил подобные эксперименты и главврач той клиники, где работала К. Карти. А. Лабори пришлось искать других людей, согласных на такой эксперимент. Поскольку некоторые психиатры использовали для купирования возбуждения у своих пациентов обливания холодной водой, обертывание мокрыми холодными простынями и другие подобные методы физического охлаждения, А. Лабори воспользовался тем фактом, что хлорпромазин облегчает вызывание искусственной гипотермии, для того чтобы убедить

коллег-психиатров — полковника медслужбы доктора Жана Парера, капитанов медслужбы докторов Жозефа Амона и Жана Веллю из военного психоневрологического госпиталя Валь-де-Грейс в Париже — попробовать хлорпромазин на одном из своих больных, 24-летнем Жаке П. с маниакальным возбуждением [Caldwell, 1970]. П. Деникер узнал об этой работе А. Лабори от своего шурина-хирурга и обратился в фирму-производитель «Ron-Poulenc» с просьбой предоставить немного ларгактила для исследований.

Внедрение первого антипсихотика в психиатрическую практику

Сохранились данные о том, что первые клинические исследования хлорпромазина в больнице Святой Анны у П. Деникера и Ж. Деле в Париже начались 24 марта 1952 г. сразу на нескольких пациентах [Caldwell, 1970]. В отличие от первоначальных экспериментов А. Лабори и его коллег из госпиталя Валь-де-Грейс, П. Деникер и Ж. Деле применяли хлорпромазин не только у больных с манией и не только при возбуждении, но и у относительно спокойных пациентов с шизофренией и другими психозами. Кроме того, они, в отличие от А. Лабори и его коллег, принципиально с самого начала использовали хлорпромазин в монотерапии, а не в комбинации с барбитуратами, бромидами, опиатами и ЭСТ. Именно это позволило ученым подметить необычные свойства хлорпромазина и его специфичность. Поскольку первоначально считалось, что свой необычный успокаивающий эффект хлорпромазин оказывает за счет понижения температуры тела и замедления обмена веществ, для усиления действия препарата на первых больных, на которых он испытывался, к их телу прикладывали пакеты со льдом [Ban, 2007]. При этом Ж. Деле и П. Деникер обнаружили, что возбуждение у пациентов купировалось необычно быстро, и, что самое важное, вслед за этим быстро редуцировались бред и галлюцинации. Через 1–2 месяца лечения более половины больных выписали в состоянии ремиссии, что было крайне необычным для того времени явлением. Дальнейшее изучение эффектов хлорпромазина показало, что он не только гораздо эффективнее купирует возбуждение, чем любой из ранее применявшихся в психиатрии препаратов, таких как скополамин, морфин, барбитураты, хлоралгидрат или паральдегид, но и обладает своеобразным специфическим редуцирующим воздействием на бред и галлюцинации, чего не наблюдалось ни у одного из перечисленных

лекарств [Ban, 2007]. Таким образом, Ж. Деле и П. Деникер сумели показать, что хлорпромазин и близкие к нему соединения — это не просто очередное успокаивающее средство наподобие барбитуратов, которых к тому времени было синтезировано уже немало, но специфический АП, эффективно устраняющий психотические проявления при шизофрении, маниакальных и других психозах. Необычное, специфическое успокаивающее действие хлорпромазина было охарактеризовано учеными как «психоседативное» — в противоположность гипноседативному действию барбитуратов и хлоралгидрата. Такое разделение подчеркивало тот факт, что хлорпромазин способен эффективно успокаивать психически больных, не вызывая в то же время чрезмерной сонливости и оглушенности, свойственной барбитуратам, и не выключая сознание. Хлорпромазин и близкие к нему препараты, первые специфические и эффективные средства лечения тяжелых психических заболеваний, произвели настоящую революцию в психиатрии [Кандель, 2012]. Первоначально для обозначения этой группы лекарств Ж. Деле и П. Деникер предложили название «атарактики», или «большие транквилизаторы», отражающее специфическое состояние безразличия (атараксии) и сильного общего успокоения, наступающее при их применении. Однако вскоре ученые поняли, что терапевтический эффект хлорпромазина и его аналогов не только не ограничивается и не исчерпывается атараксией, но даже не связан с ней и не пропорционален степени вызываемой седации.

Со временем и накоплением опыта применения хлорпромазина Ж. Деле и П. Деникер заметили, что у большинства тогдашних пациентов с шизофренией использование этого препарата в суточной дозе 75 мг было достаточным для купирования психомоторного возбуждения и продуктивной симптоматики, однако при этом возникал специфический симптомокомплекс, состоявший не только из эмоционального безразличия (атараксии), но и из специфических ЭПС (лекарственный паркинсонизм), а также угнетения вегетативной реактивности. Ученые предложили для характеристики этого симптомокомплекса термин «нейролептический синдром» и смогли показать, что антипсихотическое действие хлорпромазина более или менее пропорционально степени вызываемого им лекарственного паркинсонизма (т.е., как мы знаем сегодня, степени D_2-блокады в нигростриарной системе, которая отражает степень D_2-блокады в нужных для лечебного эффекта областях мезолимбики и мезокортики), а не степени седации. На этом основании три года спустя после первого

описания нейролептического синдрома, в 1955 г., Ж. Деле предложил называть эту группу препаратов не «большими транквилизаторами» или «атарактиками», а «нейролептиками», подчеркивая специфичность их действия и необходимость достижения умеренной «нейролепсии», т.е. легкой степени лекарственного паркинсонизма, для получения лечебного эффекта [Ramachandraiah et al., 2009]. Внедрение хлорпромазина в психиатрическую практику сталкивалось со значительными трудностями вследствие психиатрического нигилизма, веры многих психиатров, особенно старшего поколения, в неизлечимость психических заболеваний, а также вследствие сопротивления «инсулинового лобби» (психиатры, практиковавшие ИКТ, были своего рода «элитой» психиатрии, поскольку применение метода было сложным и требовало особых условий, вследствие этого они получали большие зарплаты и активно сопротивлялись «низведению психиатрии до уровня пичканья таблетками и уколами»). Особенно мощным в силу ряда исторических причин сопротивление внедрению хлорпромазина было в США. Одной из предпосылок стало то, что исторически там были весьма сильны позиции фрейдистского психоанализа, и хотя сам З. Фрейд считал свой метод непригодным для лечения шизофрении, многие его фанатичные американские последователи искренне полагали, что любые психические заболевания могут и должны лечиться исключительно психотерапией и прежде всего психоанализом. В этом свете представляют интерес данные о том, что Ж. Деле и П. Деникер еще в 1955 г. несколько раз ездили в США с целью убедить американских психиатров в целесообразности применения хлорпромазина и других первых АП [Healy, 1998]. Последовавшие в течение 6 месяцев 1955 г. шесть публикаций Ж. Деле и П. Деникера, посвященные применению хлорпромазина, заложили основу для его широкого внедрения в мировую психиатрическую практику и убедили многих колеблющихся [Ban, 2007]. Интересно отметить, что первоначально во многом из-за упомянутого давления психоаналитического лобби торазин (так назывался в США хлорпромазин) был зарегистрирован в Америке только в качестве противорвотного средства (в отличие от ларгактила в Европе, использование которого изначально не ограничивалось), и вплоть до 1970 г. торазин американские психиатры формально применяли *off-label* (т.е. не по назначению). Только в 1970 г. под давлением родственников пациентов и зарождавшейся в США биологической психиатрии торазин был зарегистрирован официально в качестве именно АП.

В начале эры АП П. Деникер сразу отметил, что при чрезмерном увеличении доз вызываемый хлорпромазином и другими подобными препаратами ЭПС и общая поведенческая токсичность увеличиваются, а антипсихотический эффект может даже снизиться, и установил, что повышенных доз следует избегать, выдвинув при этом концепцию «нейролептического порога» — оптимального баланса между проявлением легкой нейролепсии и достаточным лечебным эффектом. Эта концепция, постулировавшая теоретическую возможность найти такую дозу АП, которая будет давать достаточный антипсихотический эффект, но не вызовет чрезмерной нейролепсии, поведенческой токсичности и выраженных ЭПС, сыграла огромную роль во всем дальнейшем развитии психиатрии. Именно на представлении о возможности избежать значительных ЭПС, одновременно добиваясь не просто хорошего, а *оптимального* антипсихотического эффекта, базировался упорный поиск АП второго поколения (так называемых ААП), которые и должны были снизить ЭПС. Авторитет и влияние П. Деникера во Франции были столь велики, что он оказал воздействие на всю тогдашнюю практику назначения АП в своей стране. В то время как психиатры за рубежом в стремлении добиться лучшего антипсихотического эффекта пытались максимально наращивать дозы АП вплоть до изобретения таких методов, как «быстрая нейролептизация» или «мажептиловый/галоперидоловый химиошок» (документированы случаи использования до 500 (!) мг галоперидола с соответствующим влиянием на интервал *QT*), П. Деникер не только сам избегал подобного подхода, но и активно пропагандировал свою точку зрения среди коллег. Вследствие этого во Франции как средние дозы АП, так и средний уровень ПЭ от их применения были ниже, чем в других европейских странах и в США при сопоставимой или даже лучшей средней эффективности лечения [Healy, 1998].

Хлорпромазин стал доступен по рецепту врача во Франции под фирменным названием «Largactil» уже с ноября 1952 г. [Caldwell, 1970]. Впоследствии в течение короткого периода (всего за три года, с 1953 по 1955 г.) практика лечения психозов хлорпромазином широко распространилась по всему миру. К концу 1955 г. появились сообщения о применении хлорпромазина у психиатрических пациентов в Швейцарии, Великобритании, Канаде, Германии, Венгрии, Латинской Америке, США, Австралии и СССР [Ban, 2007]. Два года спустя, в 1957 г., важность хлорпромазина была признана научным сообществом вручением престижной премии П. Деникеру за его ведущую роль в деле внедрения этого препарата в психиатрию и развития

психофармакологии как науки [Ban, 1994]. Революционные изменения, произведенные лечением хлорпромазином, произвели большой гуманизирующий эффект в психиатрии и оставили в прошлом смирительные рубашки, частое и длительное применение вязок, изоляции, принудительное кормление, а также различные негуманные, насильственные и часто неэффективные методы «лечения» и, что самое главное, создали возможность для полноценной социализации больных, возвращения их к жизни в обществе, значительной деинституционализации психиатрии (сокращения числа постоянно живущих в стационарах, институционализированных пациентов) [Blackwell, 2002]. Едва ли не более важным было то, что открытие хлорпромазина окончательно уничтожило базу для терапевтического нигилизма в психиатрии, показав принципиальную возможность лекарственного лечения психических заболеваний, и ознаменовало собой начало эры современной биологической психиатрии. И у истоков этого процесса стояли Ж. Деле и П. Деникер.

Литература

1. Кандель Э. В поисках памяти: возникновение новой науки о человеческой психике. Litres, 2018.
2. Ban T.A. Fifty years chlorpromazine: A historical perspective // Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2007. Vol. 3. No. 4. P. 495–500.
3. Ban T.A. Nobel prize and Albert Lasker award // Towards CINP. Brentwood: JM Productions, 1994. P. 8–14.
4. Caldwell A.E. Origins of psychopharmacology: From CPZ to LSD. Springfield, Ill: Thomas, 1970. No. 777.
5. Deniker P. Discovery of the clinical use of neuroleptics // Discoveries in pharmacology. Vol. 1. Amsterdam, 1983. P. 163–180.
6. Deniker P. Introduction of neuroleptic chemotherapy into psychiatry // Discoveries in biological psychiatry. Philadelphia, 1970. P. 155–164.
7. Healy D. Pioneers in psychopharmacology // The International Journal of Neuropsychopharmacology. 1998. Vol. 1. No. 2. P. 191–194.
8. Laborit H., Huguenard P., Alluaume R. Un nouveau stabilisateur végétatif (le 4560 RP) // Presse médicale. 1952. Vol. 60. No. 10. P. 206–208.
9. Macht D.I. Contributions to psychopharmacology // Johns Hopkins Hospital Bulletin. 1920. Vol. 31. P. 167–173.
10. Moncrieff J. Magic bullets for mental disorders: The emergence of the concept of an 'antipsychotic' drug // Journal of the History of the Neurosciences. 2013. Vol. 22. No. 1. P. 30–46.

11. Ramachandraiah C.T., Subramaniam N., Tancer M. The story of antipsychotics: Past and present // Indian Journal of Psychiatry. 2009. Vol. 51. No. 4. P. 324–326.

12. Usdin E., Forrest I.S. Psychotherapeutic drugs. Vol. 2. Marcel Dekker, Incorporated, 1976.

13. Wegener G. A biography of Jean Delay. 2016.

Пьер Деникер — великан психофармакологии (штрихи к биографии)

П.В. Морозов

С легендой мировой психиатрии профессором Пьером Деникером мне довелось познакомиться во время моего пребывания на посту старшего медицинского советника Секретариата ВОЗ в Женеве, отвечающего за программу по биологической психиатрии и психофармакологии.

Уже первое появление П. Деникера на совещании в Женеве произвело на меня сильное впечатление. Огромного роста, крупный, с низким сильным голосом, прекрасный оратор, он с картезианской ясностью излагал свои мысли и отстаивал свои позиции. По сравнению с моим другом и вечным оппонентом П. Деникера П. Пишо (Ж. Деле поделил свою кафедру между ними) он производил впечатление великана. Хорошо зная английский, П. Деникер принципиально выступал только на французском, справедливо полагая, что обеспечить перевод с официального языка ВОЗ — дело секретариата конференции. От него я позже узнал, что в мире 26 стран, где французский язык признан официальным. В ту пору я лучше владел именно этим языком, что и послужило основой для сближения наших интересов.

Конечно, мне во многом помогла репутация моего отца, В.М. Морозова, который считался среди коллег П. Деникера лучшим зарубежным знатоком французской психиатрии.

Он величал меня «мой юный друг», с его помощью мне удалось организовать в Брюсселе курсы по психофармакологии для психиатров стран французского языка. Всегда поражало в нем стремление к новизне, поиску новых путей решения возникающих перед ним задач — в этом профессор Деникер, несомненно, опережал многих своих коллег его поколения. Когда он пригласил меня посетить больницу святой Анны в Париже, первое, с чем мне довелось познакомиться, была программа компьютеризации и создание базы данных всех современных психотропных средств. Тогда, в самом начале

1980-х, компьютеры были новинкой и пользоваться ими умели единицы или же профессиональные программисты. Деникер сам сидел за монитором и с увлечением рассказывал мне, что для разработки данного проекта ему пришлось привлечь представителей французской армии с их компьютерным арсеналом — у других ведомств тогда таких возможностей не было. Рядом с его кабинетом сидел молодой лейтенант в форме и создавал базу данных для научных исследований. Пользуясь огромным уважением, П. Деникер был независим в своих суждениях и высказывался весьма прямо и точно. Сторонник традиционных дружеских отношений Франции с нашей страной, он вдруг неожиданно резко осудил политику президента Миттерана, выславшего из Парижа одномоментно большое количество советских дипломатов за их «недружественную» деятельность. При этом Деникер добавил, что знаком с шефом местной контрразведки и считает его *un debile mentale*.

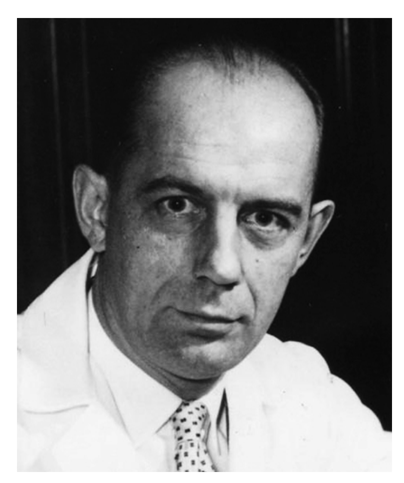
Зная мою франкофилию, он учил меня выражениям, которые невозможно было найти даже в современных словарях жаргонного языка. Однажды он опаздывал на встречу с главным врачом больницы и с иронией говорил о том, что не хотел бы ее раздражать, потому что она... и здесь профессор выдал такое словообразование от существительного *merde*, которое я и сейчас не рискну воспроизвести даже по-французски.

В 1983 г. Всесоюзное общество невропатологов и психиатров вышло из рядов Всемирной психиатрической ассоциации по политическим мотивам (президентом ВПА был П. Пишо), нас обвиняли в злоупотреблениях психиатрией. В этой непростой ситуации П. Деникер без колебаний принял мое приглашение посетить 3-ю Суздальскую школу молодых психиатров, куда он приехал с женой. Профессор был встречен с энтузиазмом, его рассказ о начале психофармакологической эры, об открытии им хлорпромазина был одним из наиболее ярких моментов в истории Школы — его до сих пор вспоминают многие наши теперь уже маститые психиатры.

О Суздале с незапамятных времен говорили как о месте намоленном, где всегда ровно и по-особому дышится. И П. Деникер нашел неожиданное объяснение этому. Посетив старинный Спасо-Ефимиевский монастырь, он обратил наше внимание на само название обители: святой Ефимий, или *St. Euthymius*, где eu означает ровный, одинаковый, а *thymus* — настроение, т.е. выравнивающий настроение, лечебный. Впоследствии он писал о Суздале как о «прелестном уголке русской культуры и истории».

Встречи с П. Деникером всегда обогащали, он обладал широчайшим кругозором в самых различных областях знаний. Однажды он познакомил меня с пристрастиями французских автомобилистов, объяснив, что все они делятся на «ситроенистов» и остальных. Сам он был ярым поклонником «Ситроена» и с удовольствием демонстрировал его уникальную «воздушную подушку». Когда мы вышли из его большой машины, я поразился тому, как же она мала по сравнению с фигурой самого П. Деникера.

Он всегда казался мне великаном.



Поль Кильхольц (Paul Kielholz)
(1916–1990)

ПОЛЬ КИЛЬХОЛЬЦ И ЕГО ВКЛАД В МИРОВУЮ ПСИХИАТРИЮ

Поль Кильхольц родился 15 ноября 1916 г. в городке Брюгге в Швейцарии. Отец его был психиатром, директором психиатрической больницы Кенигсфельден, и семья П. Кильхольца жила в доме прямо рядом со зданием клиники. В 1943 г. П. Кильхольц окончил медицинский факультет Цюрихского университета, в 1947 г. начал работать в психиатрической клинике Базельского университета, а 12 лет спустя, в 1959 г., стал сначала заведующим отделением (параллельно получив ученое звание профессора), а затем и директором университетской клиники. П. Кильхольц оставался в этой должности вплоть до своей отставки в 1985 г. В 1967 г. он стал деканом медицинского факультета Базельского университета. За его богатый опыт в области психиатрии и психофармакологии в 1968 г. он был приглашен присоединиться к Консультативной группе экспертов ВОЗ. С 1960 г. являлся активным членом Международной коллегии нейропсихофармакологии (CINP) и был выбран в качестве одного из делегатов ее совета на 10-м съезде. С 1982 по 1984 г. был президентом CINP.

П. Кильхольц — один из первых врачей-психиатров, которые признали эффективность хлорпромазина (*Largactil*) и показали, что этот

препарат играет важнейшую роль в лечении шизофрении. П. Кильхольц также способствовал внедрению метода лекарственного лечения больных с депрессией с помощью имипрамина (тофранил). Даже сам термин «тимолептическое действие» для характеристики психотропного эффекта АД в противоположность «нейролептическому действию» существовавших в то время ТАП в 1958 г. предложили П. Кильхольц и Р. Баттегаи.

П. Кильхольц и Дж. Полдингер также были первыми, кто попытался создать научно обоснованную классификацию АД как по механизму действия и особенностям химического строения (ТЦА, ИМАО, позже — ГЦА и др.), так и по клиническому эффекту (преимущественно седативные, преимущественно стимулирующие или сбалансированные) и заложить основы дифференцированного подхода к лечению депрессий и дифференцированного выбора АД. Так, они показали, что АД с преимущественно седативным действием, такие как амитриптилин, доксепин, тримипрамин, предпочтительны при тревожных, ажитированных депрессиях, протекающих с выраженным возбуждением, тревогой, бессонницей, в то время как АД с преимущественно стимулирующим эффектом, такие как имипрамин, дезипрамин, нортриптилин, протриптилин, лучше применять при вялоапатических, заторможенных, субступорозных депрессиях, а АД с гармоничным сочетанием стимулирующего и седативного воздействия, например кломипрамин, мапротилин, эффективны при лечении обеих крайних форм депрессий, но больше всего подходят для «классических» меланхолических состояний с преобладанием тоскливого витального аффекта [Kielholz, 1965; Моришита, Арита, 2006]. П. Кильхольц сумел также показать, что ИМАО наиболее эффективны при атипичных депрессиях и коморбидных тревожных расстройствах, а не при классической меланхолической депрессии, когда предпочтение следует отдавать именно ТЦА. Более того, он не просто классифицировал все АД на «преимущественно седативные», «преимущественно стимулирующие» и «сбалансированные», а показал, что эта группа препаратов по данному параметру составляет непрерывный спектр или шкалу, на одном полюсе которой находится «самый седативный из ТЦА» тримипрамин и «самый седативный из ИМАО» фенелзин, а на другом — «самый стимулирующий из ТЦА» протриптилин и «самый стимулирующий из ИМАО» транилципромин, а в промежутках располагаются в порядке убывания седативного или стимулирующего эффекта другие АД. Этот же принцип применяется и сегодня: пароксетин является самым седативным среди

селективных СИОЗС, в то время как флуоксетин — самым стимулирующим, то же можно сказать про венлафаксин и левомилнаципран среди СИОЗСН, и это во многом предопределяет особенности их клинического применения.

П. Кильхольц много занимался просвещением врачей и повышением их квалификации в области диагностики, дифференциальной диагностики и лечения депрессий, в частности маскированных и соматизированных, а также атипичных форм депрессий, которые часто встречаются в практике терапевтов и врачей других специальностей. На их просвещение и были направлены значительные усилия П. Кильхольца. Например, он выпустил серию специальных книг-пособий для врачей-непсихиатров, прежде всего врачей общей практики, о диагностике и лечении депрессий с упором на особенности тех их форм, которые чаще всего встречаются в практике общесоматических специальностей. Многие из его книг были переведены на разные языки и снискали широкую популярность.

П. Кильхольц также активно участвовал в организации и координации ряда ключевых для выяснения этиологии и патогенеза депрессивных состояний исследований, в частности тех, в которых были установлены гиперактивность оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники при депрессиях и клиническое значение дексаметазонового теста для диагностики и дифференциальной диагностики депрессивных состояний, особенно тяжелых, психотических или меланхолических форм. В других исследованиях с участием П. Кильхольца были выявлены нарушения архитектоники и фазовой структуры сна при депрессиях, в частности REM-фазы, и клиническая важность средств и мер по нормализации ритмики сна (депривация сна, светотерапия, применение снотворных средств на ночь помимо собственно антидепрессивного лечения и др.). Еще он участвовал в ряде исследований, где были впервые идентифицированы места связывания имипрамина с серотониновым и норадреналиновым транспортерами, а также патологическое изменение их количества при депрессиях и нормализация под влиянием лечения имипрамином. Кроме того, П. Кильхольц был многолетним бессменным председателем симпозиумов и совещаний руководителей центров исследований ВОЗ по биологической психиатрии. Таким образом, его вклад в современное понимание этиологии и патогенеза депрессивных состояний и механизмов действия АД трудно переоценить.

На протяжении 60–70-х годов XX в. ведущими специалистами в области биологической психиатрии были Натан Кляйн, Фред Гудвин

из США и П. Кильхольц из Швейцарии. Они утверждали, в частности, что многие пациенты, которым были поставлены такие диагнозы, как «тревожное расстройство» и даже шизофрения, в действительности страдают депрессивными расстройствами (в том числе психотическими формами депрессии, которые в то время достаточно часто принимали за шизофрению или ШАР) и поэтому нуждаются в лечении АД, а не транквилизаторами или АП. Это утверждение, как и в целом убеждение в недостаточной выявляемости депрессий в клинической практике и в том, что большинство пациентов с депрессией не получают лечения вообще, а многие получают его в недостаточном объеме или недостаточно своевременно, имеет под собой серьезные основания даже сегодня. Для решения этой проблемы и повышения квалификации врачей в данной области П. Кильхольц впервые созвал в 1972 г. специальный постоянный (ежегодный с 1972 г.) симпозиум по биологической психиатрии под эгидой ВОЗ, всецело посвященный диагностике и дифференциальной диагностике, профилактике и лечению депрессивных состояний.

П. Кильхольц много занимался изучением атипичных, маскированных и соматизированных депрессий. Кроме того, он не только лечил пациентов, но и читал лекции на съездах, а также преподавал у психиатров и врачей общей практики, обучая их распознавать различные виды депрессивных состояний, а также правильно оценивать суицидальный риск при депрессиях. Он был очень активен и известен не только в Швейцарии, но и в международных организациях, причем как в психиатрических, так и в имевших отношение к политике и правам человека, например в комиссии Совета Европы, которая занималась изучением вопросов расстройств психики, вызванных употреблением наркотических и психоактивных веществ, и выработкой скоординированной антинаркотической политики европейских стран. П. Кильхольц за время своей научной карьеры опубликовал много работ и пользовался большим авторитетом и уважением, поэтому его часто приглашали читать лекции в университетах, выступать на конгрессах по психиатрии в Швейцарии и других странах, например Германии, Австрии, Великобритании, Франции, США и СССР. Некоторые работы П. Кильхольца были опубликованы в русском переводе в советской психиатрической литературе. Поль Кильхольц умер 25 мая 1990 г. в возрасте 73 лет*.

* По материалам R. Battegay, с изменениями и дополнениями. Опубликовано на веб-сайте International Network for the History of Neuropsychopharmacology (http://inhn.org/biographies/paul-kielholz-by-raymond-battegay.html).

Основные научные труды и достижения Поля Кильхольца

П. Кильхольц начал свои исследования в конце 1940-х годов. Он был одним из первых специалистов, которые изучали использование общей анестезии и мышечных релаксантов при ЭСТ. В своей самой ранней работе, датированной еще 1949 г., П. Кильхольц совместно с Дж. Хаузером показал преимущества проведения ЭСТ в таких условиях и обосновал категорическую недопустимость этого способа лечения по немодифицированной методике [Heuscher, Kielholz, 1949]. Примерно в тот же период П. Кильхольц проводил исследования «метода инфузионной терапии» острой кататонии и предложил при лечении этого состояния, особенно фебрильных его форм, делать упор на инфузию дезинтоксикационных растворов [Kielholz, 1949]. В начале 1950-х годов П. Кильхольц расширил свои исследования, введя в их орбиту «хронический морфинизм», как тогда называли опиоидную зависимость [Kielholz, 1952]. В 1953 г. он в соавторстве с Дж. Штепелином опубликовал первую статью о терапевтическом эффекте хлорпромазина, когда-либо изданную за пределами Франции [Staehelin, Kielholz, 1953]. Эта статья сыграла большую роль в распространении лечения хлорпромазином в Европе и мире. В следующем, 1954 г. П. Кильхольц выпустил новую обзорную статью о хлорпромазине, обобщив результаты своих исследований его терапевтического действия. В ней он сообщал о наличии у хлорпромазина лечебного эффекта при терапии депрессивных и маниакальных состояний, а также абстинентного синдрома при опиоидной и барбитуровой зависимости [Kielholz, 1954]. В 1958 г. П. Кильхольц опубликовал доклад [Kielholz, Battegay, 1958], в котором показал эффективность первого ТЦА имипрамина при лечении депрессивных расстройств, поддержав тем самым идею о принципиальной возможности ПФТ депрессии, которую несколькими годами ранее внедрил в психиатрическую практику Р. Кун.

Впоследствии П. Кильхольц стал членом исследовательской группы, которая в 1961 г. доказала, что дезипрамин (N-дезметил-имипрамин, норпрамин) является основным активным метаболитом имипрамина и играет ведущую роль в реализации его антидепрессивного эффекта [Brodie et al., 1961]. Это открытие в сочетании с тем фактом, что дезипрамин обладает намного меньшими М-холинолитическими, альфа-адреноблокирующими и антигистаминными свойствами, меньшей кардиотоксичностью, чем родительское

соединение, имипрамин, послужило не только толчком для применения дезипрамина в качестве самостоятельного АД, но и началом целой эры так называемых ТЦА второго поколения, представлявших собой, в отличие от ТЦА первого поколения, вторичные, а не третичные амины и имевших меньше ПЭ. Многие из этих ТЦА являются, подобно дезипрамину, активными метаболитами уже известных ТЦА первого поколения, как, например, нортриптилин (N-дезметил-амитриптилин), активный метаболит амитриптилина. В течение 70-х годов XX в. дезипрамин (петилил, пертофран) и нортриптилин (памелор) были самыми продаваемыми ТЦА в Европе. Кроме того, более высокая специфичность ТЦА второго поколения по отношению к связыванию с норадреналиновым транспортером, а не с обоими (норадреналиновым и серотониновым) в примерно равной степени, как это было свойственно ТЦА первого поколения, показала принципиальную возможность синтеза эффективных АД, которые бы воздействовали только на одну из моноаминергических систем. Это заложило основы для целенаправленного поиска таких препаратов, что и привело к появлению сначала мапротилина (тоже весьма успешного ТЦА, бывшего в 1970-е годы самым продаваемым среди всех классов АД вообще), а затем — СИОЗС и СИОЗН. Таким образом, научное значение открытия П. Кильхольцем в 1961 г. важности вклада дезипрамина в антидепрессивный эффект имипрамина далеко не исчерпывается одним лишь фактом создания «еще одного АД».

В начале 1970-х годов П. Кильхольц стал председателем двух влиятельных симпозиумов — «Депрессивный психоз» и «Маскированные депрессии», которые сыграли важную роль в определении места ПФТ в лечении различных типов депрессивных состояний, включая тяжелые психотические и меланхолические, маскированные, соматизированные и атипичные депрессии [Kielholz, 1972]. В 1972 г. П. Кильхольц разработал классификацию депрессий, которая в последующем стала традиционной. В ее основу положен нозологический принцип: ученый предложил выделять органические, симптоматические, шизофренические, циклические, невротические и реактивные депрессии [Kielholz, 1972]. В 1973 г. П. Кильхольц выпустил монографии «Личностная депрессия» [Kielholz, 1973], а также «Маскированная депрессия» [Kielholz, Masked depression, 1973], в 1974 г. — пособие для врачей-непсихиатров «Депрессия в повседневной практике» [Kielholz, Die Depression in der täglichen Praxis, 1974]. На протяжении 1970-х годов П. Кильхольц также принимал участие в изучении возможностей

ПФТ в лечении токсикомании [Kielholz, Psychopharmacologic drugs in dentistry and drug dependency, 1974], влияния алкоголя и других наркотиков на поведение водителей за рулем, а также в выработке соответствующей европейской политики [Kielholz, Hobi, 1977].

С конца 70-х годов прошлого века П. Кильхольц начал активно заниматься вопросами лечения ТРД [Kielholz et al., 1979]. Сначала он предположил, что комбинация кломипрамина, влияющего преимущественно на серотонинергическую нейропередачу, и мапротилина, воздействующего главным образом на норадренергические нейроны, может быть гораздо более эффективной, чем применение любого одного из них по отдельности, как и внутривенное капельное их введение (в идеале — круглосуточным инфузоматом с постоянной скоростью, но как минимум 1–2 раза в сутки в виде медленных инфузий) по сравнению с пероральным или внутримышечным применением этих же препаратов, поскольку это позволяет создать гораздо более высокие и стабильные концентрации лекарственных веществ в крови и обойти проблемы их всасывания в желудочно-кишечном тракте или из мышцы, первого прохождения через печень и т.д. Для доказательства этого предположения П. Кильхольц собрал группу больных с ТРД, состоявшую более чем из 200 пациентов (для ТРД как состояния достаточно редкого это очень много, так что исследование можно считать очень масштабным и представительным) [Kielholz et al., ZurBehandlungtherapieresistenterDepressionen, 1982]. Применив у этой группы больных сочетание пролонгированных инфузий кломипрамина и мапротилина (в одной инфузионной системе) и внутримышечных инъекций бензодиазепиновых транквилизаторов, П. Кильхольц сумел добиться 70% положительных ответов на терапию у пациентов с эндогенными депрессиями, ранее считавшихся безнадежно терапевтически резистентными [Kielholz et al., 1978]. В качестве средства для профилактики и купирования нередко возникавшей при инфузиях кломипрамина тошноты и рвоты П. Кильхольц добавлял в инфузионный раствор или использовал внутримышечные инъекции таких АП, как хлорпротиксен или сульпирид, что не только предотвращало тошноту и рвоту, но и дополнительно усиливало антидепрессивный эффект комбинации [Kielholz et al., 1978]. Как описывал один из психиатров, заставших времена широкого применения этого изобретенного П. Кильхольцем метода, он нередко производил разительный эффект: «Вот привозят тебе больного, который уже несколько дней не ест, не встает с постели, не желает ни с кем разговаривать, не хочет жить; после вливания хорошей дозы

анафранила с людиомилом и эглонилом на моих глазах эти больные уже через несколько часов начинали слабо улыбаться, разговаривать с персоналом, соглашались поесть» [А. Красовский, личное сообщение]. Важно отметить, что П. Кильхольц лечил ТРД амбулаторно, без госпитализации пациентов, которой требовало применение ЭСТ во многих странах, именно благодаря изобретенной им комбинированной инфузионной терапии АД. Кроме того, он практиковал аугментацию АД различными фармакологическими агентами, включая нетрадиционные, например повышающий концентрации АД в крови хлорацизин или метилфенидат, кетоконазол (ныне применение метилфенидата и кетоконазола имеет и другое обоснование), а также использовал в лечении депрессий нефармакологические методики (депривацию сна или ЭСТ) [Kielholz, 1986]. П. Кильхольц придавал большое значение психотерапии и предлагал для борьбы с ТРД активно комбинировать ее с лекарственными препаратами. Кроме того, в его собственной практике более 1000 пациентов были избавлены от ТРД благодаря изобретенной им методике пролонгированных ежедневных внутривенных инфузий кломипрамина с мапротилином (количество же таких больных во всем мире, вероятно, измеряется сотнями тысяч) [Kielholz, 1990].

П. Кильхольц был автором работ не только по ТРД, но и по лечению депрессивных состояний вообще [Kielholz, Current treatment of depression, 1983]. При этом он одним из первых осознал важность мультимодального подхода, включающего и ПФТ, и психотерапию, и меры социальной и трудовой реабилитации, а также целесообразность одновременного воздействия на разные механизмы патогенеза депрессивных состояний, в частности разные нейромедиаторные системы [Kielholz, Multifactor treatment of depression, 1983]. Задолго до того, как это стало «мейнстримом», П. Кильхольц обратил внимание на воспалительную активность нейроглии при депрессивных состояниях и на нередко наблюдавшиеся у депрессивных больных спонтанные улучшения при приеме аспирина и некоторых других нестероидных противовоспалительных средств по иным поводам и предложил исследовать это направление, казавшееся ему весьма перспективным.

В 1982 г. П. Кильхольц стал первым автором большого научного труда, посвященного проблемам психосоматических расстройств сердечно-сосудистой системы и их лечению [Kielholz et al., Psychosomatische Herz-Kreislauf-Störungen..., 1982]. В том же году он переиздал свой труд «Маскированные депрессии», отойдя при этом от формата монографии, расширив авторский коллектив и став

первым автором и редактором этой работы [Kielholz et al., Masked depression, 1982]. В 1983 г. вышла новая его монография «Лечение и профилактика депрессивных состояний» [Kielholz, Depressionen Forschung und Prophylaxe, 1983].

С конца 1980-х годов П. Кильхольц также начал изучать особенности протекания и лечения депрессивных расстройств в пожилом возрасте [Kielholz, 1987]. Уже спустя пять лет после его смерти вышли результаты многоцентрового исследования когнитивных нарушений при депрессиях у пожилых пациентов под руководством П. Кильхольца [Kielholz et al., 1995]. Важно отметить, что он вообще придавал большое значение когнитивному функционированию депрессивных больных и его успешному восстановлению задолго до того, как было показано, что именно данный фактор во многом определяет долгосрочные функциональные исходы у этих пациентов. Таким образом, научный вклад П. Кильхольца в лечение депрессивных состояний не просто огромен, но и в чем-то опередил свое время, а значение некоторых его высказываний было недопонято при его жизни.

Литература

1. Моришита Ш., Арита С. Различное действие милнаципрана (иксел), флувоксамина и пароксетина при депрессиях с заторможенностью и ажитацией // Социальная и клиническая психиатрия. 2005. Т. 15. № 3. С. 36–37.
2. Brodie B. et al. Preliminary pharmacological and clinical results with desmethylimipramine (DMI) G 35020, a metabolite of imipramine // Psychopharmacologia. 1961. Vol. 2. No. 6. P. 467–474.
3. Heuscher J., Kielholz P. Praktischerfahrungen und Experimentelleuntersuchungenbei Modifizierten Elektroschock Behandlungen // Schweizerisce Medizinische Wochenschrift. 1949. Vol. 70. S. 853–856.
4. Kielholz P. Behandlung depressiver Zustandsbilder, unter spezieller Berucksichtigung von Tofranil, einem neuen Antidepressivum // Schweiz Med Wochenschr. 1958. Vol. 88. S. 763–767.
5. Kielholz P. Behandlung und Prognose des Chronischen Morphinismus // Schweizerische Medizinische Wochenschrift. 1952. Vol. 82. S. 1325–1329.
6. Kielholz P. Current treatment of depression // Therapeutische Umschau. Revue therapeutique. 1983. Vol. 40. No. 9. P. 788–796.
7. Kielholz P. Depressionen Forschung und Prophylaxe. Basler Universitätsreden: Helbing & Lichtenhahn, 1983.
8. Kielholz P. Depressive Zustande, Erlennung Bewertung, Behandlung. Berlin; Stuttgart; Wien, 1972.

9. Kielholz P. Diagnosis and therapy of depression in the elderly // Schweizerische Rundschau fur Medizin Praxis = Revue suisse de medecine Praxis. 1987. Vol. 76. No. 41. S. 1134–1140.

10. Kielholz P. Die Depression in der täglichen Praxis. Bern, 1974.

11. Kielholz P. Die larvierte Depression. Bern, 1973.

12. Kielholz P. Masked depression. Bern; Stuttgat; Vienna, 1973.

13. Kielholz P. Multifaktorielle Depressionsbehandlung // Schweizer Archiv für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie. 1983.

14. Kielholz P. Psychopharmacologic drugs in dentistry and drug dependency // Schweizerische Monatsschrift fur Zahnheilkunde = Revue mensuelle suisse d'odonto-stomatologie. 1974. Vol. 84. No. 9. P. 1007.

15. Kielholz P. Treatment for therapy-resistant depression // Psychopathology. 1986. Vol. 19. Suppl. 2. P. 194–200.

16. Kielholz P. Treatment of drug-resistant depression by intravenous administration of antidepressants // Zhurnal nevropatologii i psikhiatrii imeni SS Korsakova (Moscow, Russia: 1952). 1990. Vol. 90. No. 4. P. 53–56.

17. Kielholz P. ÜberdieLargactilwirkungbeidepressivenZuständen und Maniensoviebei der Entziehung von Morphin-und Barbitursüchtigen // Schweizer Archivfür Neurologie und Psychiatrie. 1954. Vol. 73. S. 291–309.

18. Kielholz P. ÜberErgebnisse der Behadlung Acuter Katatonienmit der Durchblutungsmethode // Schweizer Archivfür Neurologie und Psychiatrie. 1949. Vol. 63. P. 23–45.

19. Kielholz P. Zur Psychosomatik depressiver Erkrankungen — Larvierte Depression und somatische Äquivalente // Die larvierte Depression. Bern: Huber, 1973. S. 11–13.

20. Kielholz P. et al. Depression and cognitive impairment in the elderly: A multicentre study // European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists. 1995. Vol. 10. No. 2. P. 61–74.

21. Kielholz P., Battegay R. Psychiatrische Pharmakotherapie in Klinik und Praxis. Huber, 1965.

22. Kielholz P., Heuscher J. Elektroshock-therapien Narkosemit curarebehandlung. SchweizerischeMedizinischeWochenschrift 1999. No. 9. P. 592–596.

23. Kielholz P., Hobi V. Alkohol und Fahrverhalten // TherapeutischeUmschau. 1977. Vol. 34. S. 803–813.

24. Kielholz P., Poldinger W., Adams C. Masked depression. Basel, 1982.

25. Kielholz P., Siegenthaler W., Taggart P., Zanchetti A. Psychosomatische Herz–Kreislauf–Störungen: wann und wie behandeln? Bern; Stuttgart; Wien, 1982.

26. Kielholz P., Terzani S., Gastpar M. Behandlung der therapieresistenten Depressionen // DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift. 1978. Vol. 103. — No. 6. S. 241–243.

27. Kielholz P., Terzani S., Gastpar M. Treatment of therapy resistant depression // International Pharmacopsychiatry. 1979. Vol. 14. P. 94–100.
28. Kielholz P., Terzani S., Gastpar M., Adams C. ZurBehandlungtherapieresistenterDepressionen. Ergebnisseeiner KombiniertenInfusionstherapie // Schweizerische MedizinischeWochenschrift. 1982. Vol. 112. S. 1090–1095.
29. Staehelin J., Kielholz P. Largactil, ein Neues VegetativesDämpfungmittelbei PsychischenStörungen // Schweizerische Medizinische Wochenschrift. 1953. Vol. 83. S. 581–586.

Аллилуйя, профессор Кильхольц

П.В. Морозов

Как и все нормальные студенты, интересовавшиеся психиатрией, я познакомился с научным наследием Поля Кильхольца еще в институте. Хрестоматийную схему тяжести различного вида депрессий («схему Кильхольца») мы учили чуть ли не наизусть. Мог ли я предполагать в те далекие 60-е годы, что судьба вскоре сведет меня с этим удивительным человеком! И не только сведет, но и предложит работать вместе с ним в увлекательнейших международных исследованиях, даст счастливый шанс проводить встречи и совещания, готовить протоколы исследований и обсуждать доклады, выступать на симпозиумах, участвовать в совместных публикациях и, наконец, просто иметь возможность общаться с ним, бывать у него дома и принимать его у себя.

Уже учась в аспирантуре, я впервые увидел профессора Кильхольца в Москве в середине 70-х годов, когда участвовал в симпозиуме, организованном компанией СИБА-Гейги. Мне посчастливилось встречать его с коллегой в аэропорту, и он был очень терпелив к моему французскому, ибо английский я в ту пору еще знал плохо. Помню, что меня поразила спокойная и весьма демократичная форма общения этого выдающегося психиатра со вчерашним студентом. Кильхольц был высок, худ, лыс, нетороплив в движениях. Он всегда носил строгие темно-синие костюмы с неизменным белым платочком, чуть выглядывавшим из нагрудного кармана. Профессор не был щеголем, в одежде был консервативен. На его руке были старые швейцарские часы, показывавшие, однако, всегда самое точное время. Иногда он брал сигарету и в эти минуты покашливал, и тембр его голоса выдавал старого курильщика. Говорил он медленно, в основном по-английски с заметным немецким акцентом, а если быть более точным, то с акцентом швейцарским («свитцер дойч» — швейцарским немецким).

В Касабланке рядом с П. Кильхольцем, 1983 г.

Как-то позже он мне сказал в шутку, что это язык настоящих шпионов: его никто не может понять, даже немцы.

Так получилось, что в 1979 г. я был направлен на работу в ВОЗ в Женеве, поначалу в качестве консультанта. Время было не самое благоприятное: наши войска вошли в Афганистан, академика А. Сахарова отправили в ссылку... Отношение к нам было соответствующее. Программа ВОЗ по биологической психиатрии, инициированная доктором Феликсом Вартаняном, не была в числе приоритетных у руководителя отдела психического здоровья ВОЗ, и он старался ее изменить и перенаправить. За те 8 месяцев, пока я не перешел из разряда консультантов в ранг старшего медицинского офицера, этого сделать не удалось, и здесь безусловная заслуга Поля Кильхольца, который своим авторитетом вместе с другими ведущими психиатрами отстоял данную программу. Профессор Кильхольц был бессменным председателем международной группы специалистов, проводившей ежегодные совещания (с 1976 по 1988 г.), на которых обсуждались международные коллаборативные проекты на разных стадиях выполнения: вначале рассматривались новые предложения, затем детали тренинга исследователей для стартующих программ, далее — ход выполнения текущих исследований и в конце — результаты завершенных проектов и вопросы их публикации. О масштабах подобных работ говорит пример исследования дексаметазонового теста при депрессиях: 12 центров из 10 стран собрали 800 образцов крови и переправили их в одну лабораторию для анализа; туда же прислали и 220 контрольных образцов. Данные клинических результатов также сопоставляли в одном центре. В какие-то месяцы мы работали над 18–20 коллаборативными исследованиями одновременно, и мне как секретарю этой группы приходилось нелегко, но я всегда чувствовал поддержку профессора Кильхольца. Я же в свою очередь старался не подвести его, ведь в нашей группе бок о бок работали такие

ученые, как Ганс Гиппиус и Норберт Матуссек (Мюнхен), Оле Рафаельсен и Пер Бек (Копенгаген), Жюльен Менделевич (Брюссель) и Херман ван Прааг (Нью-Йорк), Уильям Банни и Стивен Поткин (Ирвин), Тим Кроу и Алек Коппен (Великобритания). На наших совещаниях бывали Поль Янссен и Макс Гамильтон, а также многие исследователи из Японии, Индии, СССР, Колумбии, Нигерии, Марокко и других стран.

В таких больших проектах очень важно дать тон, создать правильную атмосферу, найти нужные подходы к решению самых разных проблем. И Поль Кильхольц блестяще справлялся с этими задачами: его авторитет был непререкаем среди коллег. Он первым понял необходимость обучения врачей общей практики распознаванию и правильной терапии депрессий, под его руководством были инициированы три огромных международных проекта транскультурального направления, посвященные эффектам различных дозировок психотропных средств в разных популяционных группах. А я из своей клинической практики помнил, какие нелегкие задачи ставили перед нами выходцы из стран Африки или Азии, когда им назначали обычные, казалось бы, дозы психотропных средств.

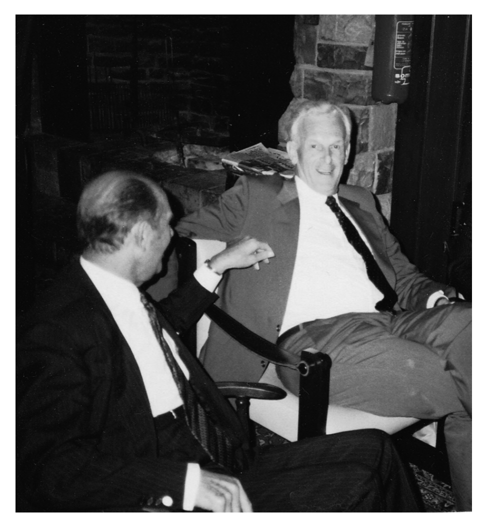
В Суздале с четой Деникер.
Слева Ш.А. Гамкрелидзе, справа Г.Я. Авруцкий, 1983 г.

Аллилуйя! Справа Пер Бек (Дания), 1982 г.

В данной заметке я не стремлюсь оценивать вклад Поля Кильхольца в науку — об этом расскажут мои коллеги, я же сосредоточусь на его человеческих качествах, на чутье клинициста: недаром говорили, что королева Нидерландов доверяла лишь ему, отправляя в Базель на лечение своего мужа. Как-то зашел разговор о дебатах Рейгана и Картера перед президентскими выборами в США (Рейган шел лишь на первый срок). Кильхольц сказал мне буквально следующее: «Мистер Рейган маскирует свои проблемы с памятью актерскими навыками: паузами, жестикуляцией и т.д. По-моему, у него начинается Альцгеймер».

На наших совещаниях он мог снять напряжение удачной шуткой. Опрашивая представителей центров о ходе выполнения проекта, он мог просто назвать каждого по имени либо по городу, но однажды Кильхольц начал перечислять страны, и когда дошли до Англии, ее представитель Алек Коппен возмутился: «Не Англия, а Соединенное Королевство!» Кильхольц поправился и через какое-то время вновь начал опрос по другому проекту, уже называя всех по имени. Дойдя до Алека (тут все замерли) Поль неожиданно произнес «Kingdom?» (Королевство). Все расхохотались, включая и англичанина.

Однажды во время вечерней прогулки Кильхольц показал профессору Пишо, как награждают орденами во французской армии. Он попросил меня спеть военный марш и под его звуки, усиленно хромая, подошел к французу и дважды облобызал его. Выглядело это



Генеалогический спор с Гансом Гиппиусом

уморительно. Его любимым выражением в эти веселые минуты было «Аллилуйя». Он часто произносил его, заканчивая беседу, разговор или шутливо подытоживая совещание.

Благодаря Кильхольцу и Пишо я был посвящен в тайну создания самой маленькой в мире психиатрической организации — общества имени Людвига II Баварского, безумного короля, утопившего профессора фон Гуддена (ему в Мюнхене наследовал Крепелин). Оно было создано в шутку во время Конгресса CINP в Мюнхене, когда знаменитая кафедра была вакантной после смерти профессора Колле и ее должен был занять Ганс Гиппиус. Последний вместе с Пишо, Кильхольцем и Альфредом Фридманом, директором Нью-Йоркского института психиатрии, снял зал в замке Нойешваннштайн, заказал меню последнего ужина Людвига и фон Гуддена. Лакеи были одеты в старые ливреи и парики, на столе стояло то самое старое вино, что украшало королевский стол в последний день его жизни. С тех пор они встречались регулярно, но в разных местах. Как-то, гостя у Кильхольца, я был удостоен чести пообедать с ним в старом замке Габсбургов под Аарау, где проходило одно из заседаний общества.

Вообще эта четверка очень дружила, и Пишо регулярно летал в Мюнхен послушать баварскую оперу. Однажды я услышал любопытную дискуссию Кильхольца и Гиппиуса о своих предках. Ганс утверждал, что может проследить свой род до XV в., а Кильхольц заявил, что может сделать то же, но вплоть до XIII в. Помнится, это заставило меня задуматься.

Дома под Аарау принимает нашу семью, 1985 г.

Поль Кильхольц неоднократно бывал в нашей стране: в 1983 г. он посетил знаменитую Суздальскую школу. Помнится, мы ехали на автобусе из Москвы, а он всё повторял: «Невероятно, какая огромная страна». В мае 1986 г. без колебаний приехал на симпозиум в Москву, несмотря на только что случившуюся чернобыльскую катастрофу (тогда многие отказались от поездки).

В 1985 г. мы три недели жили в одном отеле в Дакке, где проводили тренинг для психиатров стран Юго-Восточной Азии. С нами были еще двое коллег — немец и итальянец, все свободное время мы проводили вместе. Беда была в том, что итальянец был нелюдим, скован, застенчив и некоммуникабелен. Из-за этого мы тоже чувствовали себя неловко. И вот тогда Поль предложил мне «распеть» представителя самой поющей нации в мире. Я осторожно начал, но это сработало: мы сошлись на репертуаре «Битлз» и каждый день по вечерам, возвращаясь из клиники в отель, развлекали Кильхольца подобным образом. Лед был растоплен, и общение пошло поживее.

В 1989 г. в Афинах во время напряженнейшей сессии Генеральной ассамблеи Всемирной психиатрической ассоциации, где решался вопрос о нашем возвращении в организацию, мне пришлось взять «игру на себя» и выступить с официальным заявлением. Я не был

заявлен как официальный представитель общества, но сыграл ва-банк, отредактировал три пункта (из пяти) уже согласованного в кулуарах заявления, что и решило исход дела. Нас приняли. Было 2 часа ночи. Кильхольц первым подошел ко мне, пожал руку и сказал с присущим только ему акцентом: «You did it very well» («Ты это сделал очень хорошо»). Эта была наша последняя встреча — через полгода он ушел из жизни.

У Кильхольца была прекрасная семья — жена и три дочери. Может быть, поэтому он был так внимателен к моему сыну: однажды он увлеченно рассказал мне, как видел его в Женеве за игрой в футбол, но больше всего его поразило заботливое отношение Дениса к маленькой сестре — Кильхольц не раз возвращался к этой теме. В одну из наших встреч на конгрессе в Мюнхене в 1988 г. профессор Кильхольц передал ему в подарок швейцарские часы.

Они до сих пор у нас и показывают самое точное время.

Гаэтан Гасьян де Клерамбо (Gaëtan Gatian de Clérambault) (1872–1934)

ГАЭТАН ГАСЬЯН ДЕ КЛЕРАМБО — ФОТОГРАФ, ХУДОЖНИК И ПСИХИАТР

Гаэтан Гасьян де Клерамбо (полное имя — Гаэтан Анри Альфред Эдуард Леон Мари Филипп де Клерамбо) родился в Ла Бурже, недалеко от Парижа, 2 июля 1872 г. Фамилия «Филипп де Клерамбо» является наиболее полной и правильной, но в литературе используется редко [Shorter, 2005]. Его родители были французскими аристократами и весьма набожными людьми. По линии матери Г.Г. де Клерамбо был прямым потомком знаменитого философа и математика Рене Декарта [Barrio et al., 2015]. Другим известным родственником Г.Г. де Клерамбо был поэт Артюр Рембо. Уже в пятилетнем возрасте Г.Г. де Клерамбо впервые столкнулся со смертью — умерла его семилетняя сестра, которая провела два последних года в постели на фоне глубокой меланхолии [Díez, 2011]. В 1890 г. в возрасте 18 лет он окончил художественную школу и начал изучать право на юридическом факультете, во многом по желанию его отца. Сохранились данные о том, что многие предки в семье Г.Г. де Клерамбо были судьями, и отец также желал судейской карьеры сыну [Lerner, Witztum, 2010].

Два года спустя, после получения юридического образования, Г.Г. де Клерамбо решил изучать медицину и уехал в Париж. Во время обучения на медицинском факультете Университета Сорбонны он увлекся

психиатрией. В 1898 г. Г.Г. де Клерамбо, получив высшее медицинское образование, устроился на должность помощника врача в специализированной больнице для душевнобольных преступников при префектуре полиции Парижа [Lerner et al., 2001]. Там он проработал три года, с 1898 по 1902 г., после чего на год переехал в Вену (Австрия), куда был приглашен на должность врача. В октябре 1899 г., в период работы в больнице для душевнобольных преступников, Г.Г. де Клерамбо написал и защитил диссертацию, посвященную изучению кровоизлияний в головной мозг, их патогенеза, патологической анатомии и возможностей их лечения («Contribution a l'étude de l'othématome. Pathogénie, anatomie pathologique et traitment») [Clérambault, 1899]. За нее он получил степень доктора медицины [Díez, 2011]. В 1905 г., вернувшись из Вены в Париж, он снова устроился в ту же специализированную больницу при префектуре полиции, но уже врачом-психиатром. При этом ему довелось работать под началом известного французского психиатра и невролога Эжена Дюпре. Именно в этой больнице Г.Г. де Клерамбо проработал в течение 30 лет своей врачебной карьеры с перерывом на Первую мировую войну и пребывание в Марокко [Barrio et al., 2015].

В 1908 г. Г.Г. де Клерамбо опубликовал свою первую научную статью, посвященную сексологической проблеме, которую мы бы сегодня назвали эротическим фетишизмом. В ней он описал феномен патологического эротического возбуждения у женщин, возникающего при виде, ощупывании или вдыхании запаха определенных видов тканей или предметов одежды («Passion érotique des étoffes chez la femme») [Clérambault, 1908]. В частности, он описал случай кражи женщиной, страдавшей этим сексуальным расстройством, шелковой ткани из магазина с последующим совершением акта мастурбации с этой тканью. При этом Г.Г. де Клерамбо особо отметил, что и описанная им женщина, и другие женщины с подобным синдромом могли получить сексуальное удовлетворение только в том случае, если этот предмет одежды или материал был украден или тайно вынесен ими из магазина, и сексуальное возбуждение у этих женщин было тесно связано со стыдом и страхом поимки и разоблачения. Он также впервые обозначил это состояние как эротический фетишизм, а вызывающий патологическое сексуальное влечение предмет назвал «эротическим фетишем для женщин» [Díez, 2011].

Начавшаяся Первая мировая война временно прервала дальнейшую врачебную карьеру Г.Г. де Клерамбо. Сразу после начала боевых действий, в 1914 г., он был призван на Германский фронт. В 1915 г.

во время боевых действий получил два тяжелых ранения — в ногу и в плечо. В связи с этим ему предоставили отпуск для восстановления и залечивания ран и направили в Марокко, бывшее тогда африканской колонией Франции. Там он присоединился к Первому французскому военному контингенту в качестве военного врача. На тот момент ему было уже 43 года. Сохранились сведения, что в 1910 и 1913 гг., еще до Первой мировой войны, Г.Г. де Клерамбо дважды посещал Тунис, где изучал особенности тканей, которые местные арабские женщины использовали для своих одеяний [Díez, 2011]. В Марокко, пользуясь предоставленным ему отдыхом, Г.Г. де Клерамбо изучил арабский язык и сделал множество этнографических наблюдений и зарисовок.

После окончания Первой мировой войны, в 1918–1919 гг., Г.Г. де Клерамбо принял решение немного задержаться в Марокко в должности военного врача и параллельно продолжил изучение особенностей арабской женской одежды. Будучи не только психиатром, но и высококлассным художником и профессиональным фотографом, он также выполнял зарисовки и фиксировал свои наблюдения на собственный фотоаппарат [Díez, 2011]. Считается, что Г.Г. де Клерамбо сделал в общей сложности около 40 000 снимков арабских женщин в их традиционных одеяниях, однако он был весьма придирчив и многие фотографии забраковал и выбросил. Кроме того, далеко не все из отобранных им снимков уцелели: сохранилось всего около 400 сделанных им фотографий арабских женщин. Во всех сохранившихся до наших дней фотографиях, выполненных Г.Г. де Клерамбо в период пребывания в Марокко, сделан акцент на белом фоне и подчеркнута пластичность складок арабской женской одежды [Díez, 2011]. При этом Г.Г. Клерамбо не только фотографировал арабских женщин в их традиционных одеяниях, но и выполнял этнографические зарисовки, пытаясь анализировать, как зависят вид, длина, характер и богатство одеяния марокканской женщины от ее возраста, социального статуса, религиозной и субэтнической принадлежности [Barrio et al., 2015]. Для того чтобы точнее передать характер местного женского одеяния, он изготавливал деревянные фигурки женщин и шил на них традиционную арабскую женскую одежду по размеру. Эти фигурки дошли до наших дней, и сегодня их можно увидеть в «Музее Человека» в Париже, а в 1990 г. они вместе с фотографиями, сделанными Г.Г. де Клерамбо в период пребывания в Марокко и службы во французской армии, были представлены на выставке Центра Жоржа Помпиду в Париже.

Фотографии арабских женщин, выполненные Г.Г. де Клерамбо

Вернувшись из Марокко в Париж в 1920 г., Г.Г. де Клерамбо продолжил работать врачом-психиатром в той же специализированной больнице для душевнобольных преступников, из которой он был призван на фронт. В том же году Э. Дюпре ушел на пенсию, и Г.Г. де Клерамбо стал главным врачом больницы. Эту должность он занимал до конца своей жизни. Больница находилась в самом центре Парижа, в Иль-де-Сите, в здании Дворца правосудия возле собора Парижской Богоматери [Díez, 2011]. С 1920 г. Г.Г. де Клерамбо ввел традицию, согласно которой он не только занимался лечением больных и организацией работы клиники, но и читал лекции по пятницам, а по понедельникам представлял интересные клинические случаи из своей практики [Díez, 2011]. Со временем его лекции обрели большую популярность среди студентов и молодых врачей. При этом Г.Г. де Клерамбо часто демонстрировал свои деревянные фигурки из Марокко.

В 1920 г. он описал эротический (любовный) бред и в связи с ним использовал понятие Ж.Э. Эскироля «эротомания». Согласно его определению, «эротоманией» могла называться необоснованная, бредовая, параноидальная убежденность в том, что в субъект бреда влюблен объект бреда (обычно высокопоставленный, влиятельный, богатый или иным образом недоступный, но притягательный), аффективно насыщенная и сопровождающаяся интенсивными переживаниями

якобы «ответной» влюбленности или, наоборот, страхом преследования со стороны воображаемого объекта [Shorter, 2005]. В том же году Г.Г. де Клерамбо впервые описал женщину с этим синдромом, которая считала, что в нее влюблен сам король Великобритании. Свою первую статью об эротомании как разновидности бреда Г.Г. де Клерамбо опубликовал в декабре 1920 г. в Парижском бюллетене «Вестника клинической и психиатрической медицины» [Shorter, 2005]. Это расстройство впоследствии было признано мировой психиатрией в качестве отдельной разновидности изолированного хронического бредового расстройства. В частности, в принятой в США в 1987 г. классификации DSM–III-R описано «хроническое бредовое расстройство, эротоманический тип». Этой болезнью страдали или страдают такие известные личности, как Брэд Питт, Мадонна, Гвинет Пэлтроу и Стивен Спилберг [Shorter, 2005].

В 1921 г. Г.Г. де Клерамбо опубликовал на эту же тему еще одну работу — «Les Psychoses Passionelles», где подробнее описал эротоманическое расстройство как бред, при котором больной считает, что он или она является объектом внимания, любви и обожания со стороны какого-нибудь известного человека [Clerambault, 1942]. Эта разновидность параноидного бреда, согласно его описанию, сопровождается сильной аффективной напряженностью (выраженное чувство «ответной любви» или, напротив, страх преследования со стороны воображаемого «влюбленного») и чаще встречается у одиноких женщин, чем у мужчин. Нередко при этом бред сопряжен с сексуальным возбуждением в отношении объекта бреда [Jordan, Howe, 1980]. В частности, Г.Г. де Клерамбо описал женщину, имевшую бредовую убежденность в том, что в нее влюблен человек, с которым она даже никогда не общалась. У этого заболевания к тому времени уже имелись в литературе и другие названия, например «синдром фантомного любовника», «психотическая эротическая трансферентная реакция» и «бред любви». Но в итоге прижилось именно название, впервые введенное в психиатрическую терминологию Ж.-Э. Эскиролем и использованное Г.Г. де Клерамбо,— «эротомания», или «эротоманический бред» [Jordan, Howe, 1980].

Характерно, что объектом при этой форме бреда обычно является человек гораздо более высокого социального статуса, богатый, влиятельный или известный, либо объект недоступен по другим причинам (например, уже женат/замужем, или о нем известно, что он выбрал принципиальное одиночество, дал обет безбрачия, или он имеет другую ориентацию). Жертва подобной бредовой «влюбленности»

может быть, например, публичной персоной, известной в политике, на экране, сцене или в телевидении, врачом или священником (которым не полагается вступать в отношения с пациентами или конфидентами) [Enoch, Trethowan, 1979]. Больные с этой формой бреда бывают чрезвычайно настойчивы в достижении поставленной «цели» и могут буквально терроризировать объект бреда домогательствами, письмами, признаниями в любви и т.д. Страдающие этим бредом обычно убеждены в том, что именно их объект первым влюбился в них, и придумывают множество объяснений того, что он их игнорирует или отвергает. При этом больные легко переходят от влюбленности к ненависти, разочарованию или агрессии в адрес объекта [Enoch, Trethowan, 1979].

Кроме того, Г.Г. де Клерамбо также был, наряду с русским психиатром В.Х. Кандинским, одним из первых исследователей феномена психического автоматизма (проявляющегося, в частности, в ощущении, что кто-либо управляет психическими процессами больного, «вкладывает мысли ему в голову», заставляет совершать определенные действия или испытывать определенные чувства, эмоции, ощущения, или что мысли, чувства, действия и ощущения больного не принадлежат ему, чужды ему, навязаны извне) [Shorter, 2005].

Интересно отметить, что, хотя имена двух великих психиатров прошлого — В.Х. Кандинского и Г.Г. де Клерамбо — неразрывно связаны и часто упоминаются вместе в контексте «синдрома Кандинского–Клерамбо», или синдрома психического автоматизма, между впервые описанным В.Х. Кандинским псевдогаллюцинаторным синдромом и впервые введенным Г.Г. де Клерамбо понятием о синдроме психического автоматизма имеются как сходства, послужившие причиной для образования двойного наименования, так и важные различия [Морозов, 2012]. В литературе этим концептуальным различиям ранее не придавали никакого значения. Обычно подчеркивали только сходство описанных В.Х. Кандинским и Г.Г. де Клерамбо синдромов, послужившее причиной возникновения двойного наименования. Как максимум — указывали, что оба исследователя описывали данный синдром с разных сторон и изучали разные его аспекты. Первым подробный историко-литературный анализ сходств и различий в трактовке псевдогаллюцинаторного синдрома В.Х. Кандинским и синдрома психического автоматизма Г.Г. де Клерамбо провел известный российский психиатр П.В. Морозов [Морозов, 2012].

Рассмотрим эти аспекты подробнее. Сходство взглядов двух великих ученых на описанный ими синдром проявляется прежде всего

в том, что оба автора рассматривали весьма похожие, если не полностью идентичные психопатологические феномены: насильственное вкладывание мыслей, феномен «открытости мыслей», феномен «сделанности», «чуждости», неестественности, эхо мыслей, наплывы мыслей и др. [Кандинский, 1890; Lerner et al., 2001; Морозов, 2012]. Вместе с тем имеются и существенные различия. Так, В.Х. Кандинский делал акцент на детальном описании самого феномена псевдогаллюцинаций и на гипотетических механизмах их возникновения. Основой анализа для него служили хронические, стационарные больные, а также он сам (самоописание этого феномена у себя). При этом рассматриваемое явление В.Х. Кандинский изучал в статике (однократный психопатологический срез состояния больного на момент описания). В то же время Г.Г. де Клерамбо исследовал именно динамику психопатологического состояния больного, в частности, последовательное развитие синдрома от появления ранних форм — «малых автоматизмов». Он описывал пациентов именно в динамическом наблюдении, а контингент больных был гораздо более разнообразным, и большинство из них — впервые осмотренные им в судебной амбулатории, а также больные с продромальными и предпсихотическими состояниями [Морозов, 2012].

Тему психического автоматизма Г.Г. де Клерамбо систематически разрабатывал в своих статьях с 1909 по 1930 г. Он также показал, что механизм этого расстройства, а вернее его бредовая интерпретация, может лежать в основе бреда и может также быть причиной галлюцинаций и феномена деперсонализации (отстранения от собственной личности) [Lerner, Witztum, 2010]. При этом ученый разделил феномен психического автоматизма на три компонента, которые могут присутствовать у больного в совокупности или по отдельности: ассоциативный, чувственный и моторный автоматизмы [Lerner, Witztum, 2010].

Согласно определению, данному Г.Г. де Клерамбо, ассоциативный автоматизм включает нарушения в форме мысли, например разрыхление ассоциаций, полет мысли, а также нарушения в ее содержании, в частности чувство «вложенности» и «чуждости» мысли и связанный с ним бред внушения, внешнего воздействия на психические процессы [Lerner et al., 2001]. Сенсорный автоматизм проявляется как неприятные ощущения в теле или во внутренних органах и порождает связанный с ними бред внешнего физического воздействия (например, больной убежден, что его «травят» или «облучают невидимыми лучами», и именно этим объясняет испытываемые им

неприятные ощущения в теле). Моторный же автоматизм предполагает ощущение, что движения и действия больного как бы не принадлежат ему, выполняются кем-то другим, навязаны извне, и ассоциированное с этим бредовое убеждение во внешнем механистическом воздействии, превращающем больного в «послушную куклу или робота». Иногда все три компонента психического автоматизма встречаются одновременно у одного и того же больного — феномен, известный как «тройной автоматизм» [Clerambault, 1942].

Интересно отметить, что Г.Г. де Клерамбо полагал психический автоматизм первичным психическим феноменом, с которого, собственно, и начинается развитие психотического процесса (например, шизофрении) и который служит психологической основой для появления в дальнейшем таких вторичных, по его мнению, феноменов, как бред и галлюцинации. По представлениям Г.Г. де Клерамбо, бред возникает именно вследствие того, что больной пытается осмыслить эти странные и необычные ощущения и не может дать никакого иного объяснения, кроме бредового. Сам же психический автоматизм, по его мысли, является феноменом «безыдейным» (анидеическим), лишенным какого-либо психологического содержания, идейную же окраску ему придает развивающийся вокруг него бред. Таким образом, согласно концепции Г.Г. де Клерамбо психические автоматизмы или такие, например, явления, как деперсонализация, первичны, а бред и галлюцинации — вторичны, психические автоматизмы и деперсонализационно-дереализационная симптоматика возникают в картине продромальных состояний или развивающегося психоза раньше, чем явный бред и галлюцинации, а бред часто появляется именно в попытках больного объяснить себе ощущения, связанные с психическим автоматизмом или деперсонализацией. Интересно отметить, что эта концепция подтверждается современными исследованиями шизотипического расстройства и продромальных форм психозов [Raine et al., 1995; Mason, Claridge, 2015]. Иными словами, по мнению Г.Г. де Клерамбо, преморбидные особенности личности, ее склонность к тем или иным интерпретациям обусловливают развитие определенных форм бреда и влияют на его сознательное содержание, в то время как само наличие бреда является реакцией на психический автоматизм, попыткой его объяснить. Сам же психический автоматизм при этом ученый считал в чистом виде продуктом бессознательного. Таким образом, в концепции Г.Г. де Клерамбо проводится разделение между сознательно бредящим «Я» и психическим автоматизмом как автоматической подсознательной мыслью. Тем не менее это разделение

не имеет ничего общего с предложенной О. Блейлером концепцией шизофрении как «расщепления личности» [Гаррабе, 2000].

В 1927 г. на съезде французских психиатров в Блуа Г.Г. де Клерамбо сделал научный доклад о психическом автоматизме, после чего этот синдром признали официально [Haustgen, Gumpper, 2012]. В то время он был на вершине своей славы. Как мы уже упоминали, тему психического автоматизма Г.Г. де Клерамбо последовательно разрабатывал с 1909 г. и до 1930 г. опубликовал в нескольких журналах около 20 статей на эту тему, но только ближе к концу этого периода его концепция психического автоматизма получила широкое признание [Гаррабе, 2000].

Вернемся к изучению темы психического автоматизма русским психиатром В.Х. Кандинским. Его перу принадлежат первое подробное описание симптомов этого синдрома, а также первые попытки его глубокого клинико-феноменологического анализа. В частности, В.Х. Кандинский еще в 1890 г. описал связанные с психическим автоматизмом вербальные галлюцинации в форме «звучания мыслей в голове», которые как будто принадлежали «кому-то другому», и первым провел различие между этими галлюцинациями «внутри головы», названными им «псевдогаллюцинациями», и «истинными галлюцинациями», проецируемыми вовне тела больного и не сопровождаемыми ощущением «сделанности» [Kandinsky, 1890]. Проведенное В.Х. Кандинским различение псевдогаллюцинаций и истинных галлюцинаций сохраняет актуальность и диагностическую ценность до сих пор. Так, для шизофрении характерны именно псевдогаллюцинации, в то время как экзогенным, например интоксикационным, и органическим психозам они не свойственны, а истинные галлюцинации, проецирующиеся вовне, наоборот, им присущи [Морозов, 2012]. Позже В.Х. Кандинский посчитал, что название «псевдогаллюцинации» может запутывать читателя и приводить к непониманию, и пытался предложить различные другие термины для этого феномена, например «как бы галлюцинации», «галлюциноиды», «галлюцинаторные представления» и др. Однако в итоге в психиатрии прижился именно термин «псевдогаллюцинации» [Berrios, 1996].

Интересно отметить, что В.Х. Кандинский сам страдал шизофренией и подробно описывал свои ощущения и переживания в период психотических эпизодов, пытаясь проводить их психопатологический анализ [Crocq, 2015]. Представляет интерес также тот факт, что и Г.Г. де Клерамбо, и В.Х. Кандинский оба покончили свои жизни самоубийством, но по разным причинам. Для В.Х. Кандинского

непосредственным толчком послужили императивные галлюцинации во время очередного психотического эпизода, приказавшие ему передозировать себе морфин, в то время как у Г.Г. де Клерамбо была тяжелая депрессия с бредом вины, развившаяся после неудачной операции по удалению катаракты, а методом самоубийства послужил выстрел себе в висок [Морозов, 2012].

Имя Г.Г. де Клерамбо присвоено двум совершенно различным психопатологическим синдромам, впервые изученным и описанным им. При этом в разных странах ученого помнят в связи с различными сторонами его научной деятельности [Морозов, 2012]. Так, во Франции и в СССР, а ныне в России и других постсоветских государствах Г.Г. де Клерамбо в основном упоминается в контексте психического автоматизма, который принято называть «синдромом Клерамбо» (Франция) или «синдромом Кандинского–Клерамбо» (Россия и территория бывшего СССР). В то же время в США, Великобритании и других англоязычных странах его имя в основном упоминается в связи с эротоманическим бредом, который там часто называют «синдромом Клерамбо», «бредом Клерамбо», «эротоманией Клерамбо» (первое название может порождать путаницу в терминологии и непонимание между специалистами из разных стран) [Haustgen, Gumpper, 2012]. Двойное название «синдром Кандинского–Клерамбо» появилось в СССР благодаря выступлению в 1927 г. на заседании Ленинградского общества психиатров советского психиатра А.Л. Эпштейна. В своем докладе он привлек внимание к равному вкладу обоих знаменитых ученых в исследование синдрома психического автоматизма и к тому, что оба они изучали разные стороны этого феномена, а их научные достижения дополняют друг друга [Epstein, 1927; Морозов, 1988; Морозов, 2012].

Кроме того, Г.Г. де Клерамбо разделил психозы на две большие группы. Первая представляет собой проявления психического автоматизма, «эхо мыслей», анейдизмы и подобные феномены, которые сегодня обычно принято считать патогномоничными для шизофрении и расстройств шизофренического спектра («симптомы первого ранга» по К. Шнайдеру), а вторая — психозы, связанные с аффективно насыщенным бредом, например, эротоманическим или острым параноидным [Barrio et al., 2015]. Таким образом, по мысли Г.Г. де Клерамбо, существуют большие различия между острым и хроническим бредом в части аффективной насыщенности, а также между степенью вменяемости больных с острыми и хроническими бредовыми состояниями [Barrio et al., 2015].

В 1927 г. ученый сформулировал так называемый закон Клерамбо, или закон возраста, массивности и латентности: чем моложе психически больной, чем массивнее и интенсивнее воздействие неблагоприятного этиологического фактора (будь то генетическая предрасположенность, интоксикация и др.) и чем короче латентный период от начала воздействия этого фактора до проявления болезни, тем чаще возникающий психоз проявляется экзогенным и неспецифическим типом реакций (делирий, аменция, острая кататония и т.д.). И наоборот: чем старше психически больной, чем длительнее латентный период от начала воздействия неблагоприятного фактора и чем слабее его влияние, тем проще по структуре, «упорядоченнее» и специфичнее возникающие при этом психические расстройства. Согласно Г.Г. де Клерамбо, в наиболее легких случаях психические расстройства проявляются лишь аффективными и/или галлюцинаторными и бредовыми состояниями без нарушений сознания по типу делирия и без кататонических проявлений. Таким образом, по мнению Г.Г. де Клерамбо, исход психического расстройства тем тяжелее, чем в более раннем возрасте и в более ранний период от начала воздействия этиологического фактора оно проявилось, а также чем массивнее органическое поражение мозга, с которым это психическое расстройство связано. Такая точка зрения подтверждается и более поздними исследованиями. В частности, она нашла отражение в работах советских ученых М.Я. Цуцульковской (1967), В.М. Лупандина (1967) и М.С. Вроно (1971) и в предложенной последним концепции возрастного патоморфоза.

После этих открытий к Г.Г. де Клерамбо пришла мировая известность. Французский психиатр и психоаналитик, основатель Французского общества психоаналитиков Жак Лакан был его учеником. И хотя впоследствии между ними были весьма сложные отношения и даже формальный разрыв, Ж. Лакан спустя 40 лет называл Г.Г. де Клерамбо своим единственным учителем и «единственным мастером в области психиатрии» [Гаррабе, 2000]. Многие влиятельные французские психиатры (Гиро, Хайер, Дюмезон, Анри Барюк, Сивадон) также считали его своим учителем или, по крайней мере, одним из учителей [Haustgen, Gumpper, 2012].

Известно, что Г.Г. де Клерамбо был хорошо образованным человеком. Он был успешен не только в медицине, но и в творчестве. Многие из его картин находятся ныне в музеях, как и его фотографии, деревянные фигурки и сшитые им модели женской одежды с восточными мотивами [Lerner, Witztum, 2010]. Он был адъюнкт-профессором

Школы изящных искусств Парижского университета [Barrio et al., 2015]. Кроме того, он в совершенстве владел пятью иностранными языками, одним из которых был арабский, изученный им в период военной службы в Марокко [Lerner et al., 2001].

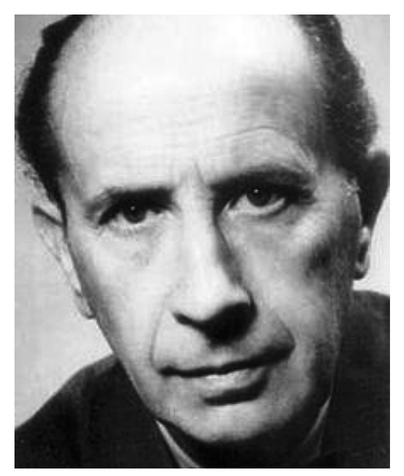
В пожилом возрасте Г.Г. де Клерамбо страдал от сильных болей в спине. Кроме того, у него развилась катаракта. На фоне прогрессирующей потери зрения и сильных болей в спине у него возникла тяжелая меланхолическая депрессия с бредом самообвинения. Напомним, что в детстве от такой же болезни умерла его родная старшая сестра в возрасте всего 7 лет. В 1934 г. Г.Г. де Клерамбо поехал в Барселону к известному окулисту профессору Игнатию Сейфу для выполнения операции по поводу катаракты — удаления хрусталика (в то время методов его протезирования еще не существовало) [Díez, 2011]. Однако проведенная операция не только не дала эффекта, но привела к тому, что Г.Г. де Клерамбо стал видеть еще хуже. Это породило у него ипохондрические мысли о раковой природе его слепоты [Díez, 2011]. Кроме того, обострение артрита и болей в спине лишило его возможности самостоятельно передвигаться. На этом фоне отмечался резкий спад его профессиональной и научной деятельности [Díez, 2011]. К ноябрю 1934 г. Г.Г. де Клерамбо почти утратил зрение и способность двигаться. В результате этого 16 ноября 1934 г. после двух неудачных операций по поводу катаракты Г.Г. де Клерамбо покончил жизнь самоубийством, выстрелив себе в висок из винтовки, сидя перед зеркалом в своей квартире [Lerner, Witztum, 2010].

Уже после смерти Г.Г. де Клерамбо, в 1942 г., один из его учеников, Жан Фрете, опубликовал два тома его произведений под названием «Творчество психиатра» («Oeuvre psychiatrique») [Clerambault, 1942]. Творческая жизнь Г.Г. де Клерамбо изображена в фильме «Крик шелка» (1996) режиссера Ивона Марсиано [Lerner, Witztum, 2010].

Литература

1. Гаррабе Ж. История шизофрении / Пер с фр. М.М. Кабанова, Ю.В. Попова. М.; СПб., 2000.
2. Кандинский В.Х. О псевдогаллюцинациях: критико-клинический этюд. СПб., 1890.
3. Морозов Г.В. Основные синдромы психических расстройств: Руководство по психиатрии. Т. 1. М.: Медицина, 1988. С. 85–180.
4. Морозов П.В. Синдром Кандинского–Клерамбо: история вопроса // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2012. № 2. С. 4–8.

5. Barrio M.L., Cuerda M.L., Barilati B.E. et al. Poggi erotomanía: Análisis histórico-epistemológico del concepto y estudio de caso // Rev Hosp Ital B Aires. 2015. Vol. 35. No. 2. P. 39–43.
6. Berrios G.E. The history of mental symptoms. Cambridge: Cambridge University Press, 1996.
7. Clérambault G.G. de. Contribution a l'étude de l'othématome. Pathogénie, anatomie pathologique et traitment. 1899.
8. Clérambault G.G. de. Passion érotique des étoffes chez la femme // Archives d'Anthropologie Criminelle. 1908. Vol. 174. P. 439.
9. Clerambault C.G. de. Les psychoses passionelles. Oeuvre psychiatrique. Paris: Presses Universitaires, 1942.
10. Crocq M.A. French perspectives on psychiatric classification // Dialogues in clinical neuroscience. 2015. Vol. 17. No. 1. P. 51–57.
11. Díez K.M. Gaëtan Gatian de Clérambault: Clérambault y la atomización de la alucinación // Clérambault and atomization of hallucination Norte de salud mental. 2011. Vol. IX. No. 40. P. 99–106.
12. Enoch M.D., Trethowan W.H. Uncommon psychiatric syndromes. 2nd ed. Bristol: John Wright and Sons Ltd, 1979.
13. Epstein A.L. Syndrome de Clerambault // Review of Psychiatry, Neurology and Reflexology. 1927. No. 4–5. P. 315–316.
14. Haustgen T., Gumpper S. Gaëtan Gatian de Clérambault (1872–1934). II. Son héritage psychiatrique // Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique. Elsevier Masson, 2012. Vol. 170. No. 5. P. 358–363.
15. Jordan H.W., Howe G. De Clerambault syndrome (erotomania): A review and case presentation // Journal of the National Medical Association. 1980. Vol. 72. No. 10. P. 979–985.
16. Lerner V., Kaptsan A., Witztum E. The misidentification of Clerambault's and Kandinsky–Clerambault's syndromes // The Canadian Journal of Psychiatry. 2001. Vol. 46. No. 5. P. 441–443.
17. Lerner V., Witztum E. Gaétan Gatian de Clérambault, 1872–1934 — psychiatry in pictures // The British Journal of Psychiatry. 2010. Vol. 197. No. 5. P. 371.
18. Mason O., Claridge G. Schizotypy: New dimensions (Advances in mental health research). London: Routledge, 2015.
19. Raine A., Lencz T., Mednick S.A. Schizotypal personality. Cambridge: Cambridge University Press, 1995.
20. Shorter E. A historical dictionary of psychiatry. Oxford University Press, 2005.



Карл Клейст (Karl Kleist)
(1879–1960)

КАРЛ КЛЕЙСТ: МОСТ МЕЖДУ ПАТОЛОГИЕЙ МОЗГА И ПСИХОПАТОЛОГИЕЙ

Карл Клейст родился 31 января 1879 г. в Мюльхаузене (регион Эльзас) в Германии. Его отец, Генрих Клейст, работал железнодорожным инженером, а мать, Эмилия, была дочерью священника [Neumarker, Bartsch, 2005]. В 1897 г. К. Клейст закончил местную среднюю школу и в том же году поступил на медицинский факультет, так как тяготел к изучению медицины. С 1897 по 1902 г. он изучал медицину в Страсбурге, Гейдельберге, Берлине и Мюнхене [Neumarker, Bartsch, 2005]. Проходя обучение в Гейдельберге, К. Клейст стал учеником Эмиля Крепелина, который работал там до 1903 г., после чего Э. Крепелин был назначен профессором в Мюнхенском университете [Neumarker, Bartsch, 2005]. Самым большим стремлением представителей гейдельбергской школы во времена обучения там К. Клейста было как можно более точное, полное и подробное описание психических расстройств и разработка их всеобъемлющей и точной классификации. Книга «Общая психопатология» Карла Ясперса (1913) считается классической работой этой школы в то время. В ней был озвучен новый подход к клинической диагностике и классификации

психических заболеваний [Neumarker, Bartsch, 2005]. К. Клейст завершил свое обучение в Мюнхене в 1903 г., защитив диссертацию [Kleist, Die Veränderungen der Spinalganglienzellen..., Berlin, 1903] под руководством Антона Бумма. В том же году на основе ее тезисов К. Клейст опубликовал в известном немецком издании «Virchows Archiv» свою первую научную работу «Изменения в клетках спинальных ганглиев после разрезания периферических нервов и спинномозгового столба» [Kleist, Die Veränderungen der Spinalganglienzellen..., Virchows Archiv, 1903]. Год спустя, когда К. Клейсту было 24 года, расширенная версия этой статьи была представлена в той же газете [Kleist, 1904]. За эту работу он был награжден Королевским университетом Людвига-Максимилиана в Мюнхене.

После получения диплома врача К. Клейст начал свою врачебную деятельность ассистентом на кафедре неврологии и психиатрии в клинике нервных болезней в Галле. Там он проработал с 1905 по 1908 г. В этот период К. Клейст познакомился с такими известными врачами, как Теодор Зихен, Карл Вернике и Габриэль Антон [Neumarker, Bartsch, 2005]. К. Вернике оказал особенно сильное влияние на К. Клейста, несмотря на то что они проработали вместе всего несколько лет (К. Вернике умер 15 июня 1905 г.). Идеи К. Вернике служили К. Клейсту руководством к действию в течение почти всей его научной деятельности. Именно эти идеи заложили в будущем основу для школы Вернике–Клейста–Леонгарда [Beckmann et al., 2000]. Работая в Галле, К. Клейст опубликовал в соавторстве с К. Вернике и Т. Зихеном свою первую известную работу — «Об апраксии» [Kleist, 1906]. Этот труд заложил основу для углубленного изучения К. Клейстом в дальнейшем органических патологий мозга.

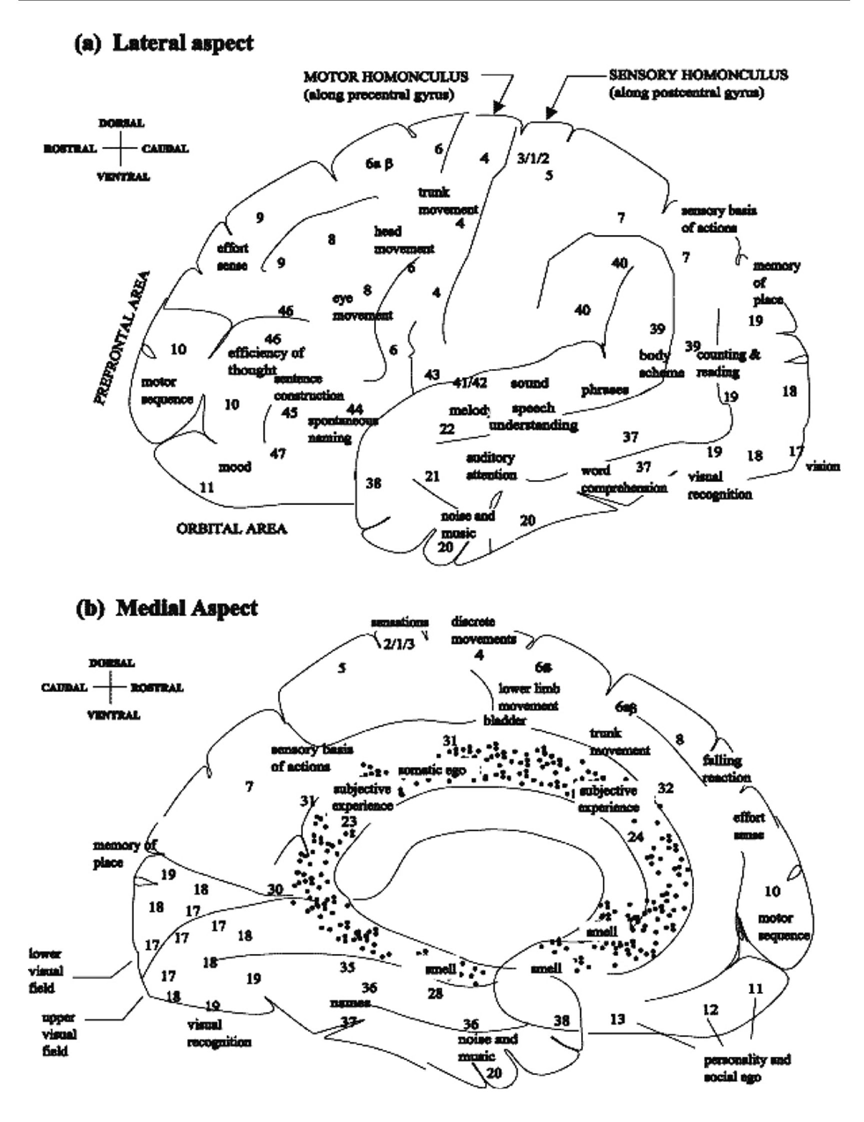
После своего ухода из больницы в Галле К. Клейст работал в течение шести месяцев в нейроанатомической лаборатории Людвига Эдингера во Франкфурте-на-Майне, затем еще шесть месяцев — в лаборатории знаменитого Алоиса Альцгеймера на кафедре психиатрии Мюнхенского университета [Neumarker, Bartsch, 2005]. Работа в этих лабораториях, личное знакомство с двумя великими нейрогистологами и ученичество у них дали К. Клейсту возможность изучить мозг в деталях, понять гистопатологию психических заболеваний и их сравнительную анатомию [Neumarker, Bartsch, 2005]. К 1909 г. К. Клейст уже получил обширное образование в области психиатрии и неврологии и приобрел детальное знание анатомии мозга [Neumarker, Bartsch, 2005]. В том же году он начал свою практическую деятельность в психиатрической больнице в Эрлангене

и защитил докторскую диссертацию, связанную с нарушениями психомоторных функций у психически больных [Neumarker, Bartsch, 2005]. В этом исследовании он описал широкий спектр нарушений, таких как гиперкинетические явления, нарушения мышления, ипохондрические и аффективные расстройства [Kleist, 1909]. К. Клейст выводил точный психопатологический диагноз на основе собственных наблюдений, сделанных на моделях патологии мозга, в первую очередь исходя из расстройств функционирования фронто-церебеллярных (лобно-мозжечковых) связей, которым он придавал большое значение [Neumarker, Bartsch, 2005]. В период своей работы в Эрлангене в 1915 г. К. Клейст стал адъюнкт-профессором (по-нашему — доцентом) на кафедре медицины Университета Фридриха-Александра [Neumarker, Bartsch, 2005].

В 1914 г., когда вспыхнула Первая мировая война, из-за всеобщей мобилизации К. Клейст в возрасте 35 лет был назначен начальником неврологического отделения военного госпиталя на Западном фронте в г. Дуэ, а затем был переведен на ту же должность в другой военный госпиталь в Лилле. Там он проработал с 1914 по 1916 г., причем ему приходилось быть не только неврологом, но и частично нейрохирургом [Neumarker, Bartsch, 2005]. Пытаясь вылечить своих пациентов, он наблюдал и изучал различные последствия ранений (особенно в голову), сопоставляя полученные нейроанатомические повреждения с характером возникающих при этом функциональных расстройств. За эти военные годы К. Клейст, таким образом, провел анализ нескольких сотен случаев ранений в голову.

В дальнейшем с помощью аутопсий головного мозга пациентов, умерших от подобных травм, он сумел задокументировать увиденные им поражения и, сопоставив их с наблюдавшимися при жизни в каждом отдельном случае функциональными расстройствами, сделал большой шаг к пониманию локализации тех или иных мозговых функций. В соответствии с предложенной К. Клейстом моделью черепно-мозговой травмы полная или частичная утрата тех или иных специфических функций позволяла еще при жизни пациента предположить возможное место поражения, специфический участок в головном мозге [Neumarker, Bartsch, 2005]. Результаты этих исследований были опубликованы в его работе по патологии мозга спустя почти 20 лет [Kleist, Der Bau — und Funktionsplan der GroBhirnrinde, 1934], так как в те времена, когда К. Клейст только начинал изучать отображение специфических функций мозга на его отдельные участки, такой взгляд считался в медицинском сообществе

«крамольным»: мозг тогда часто воспринимался как единое неразрывное целое, как «вместилище души», которая в свою очередь тоже благоговейно воспринималась как нечто неразрывное, целостное и непознаваемое, имеющее божественную, сверхъестественную природу. В этой связи К. Клейст, обоснованно опасаясь возможной критики и даже остракизма со стороны медицинского сообщества, задерживал публикацию своей работы. Для изменения этого взгляда на «душу» как на нечто сверхъестественное и целостное, не подлежащее разложению на составные части и анализу, большое значение имели работы Вильгельма Вундта, основателя так называемой факультетской психологии, разложившего всю психическую деятельность на основные составляющие — «факультеты». Для изменения же взгляда на мозг большое значение имели работы самого К. Клейста. Интересно отметить, что в подзаголовке упомянутого труда было указано — «в основном благодаря военному опыту». К. Клейст представил в этой работе «мозговые карты», иллюстрирующие «расположение функций коры головного мозга и ее основную архитектонику; снаружи и внутри». Эти карты локализации функций мозга были основаны на теории Корбиниана Бродмана [Brodmann K. 1909]. К. Клейст описал с помощью этих «мозговых карт» функциональные различия между районами и зонами коры, выделив, в частности, ее сенсорные, моторные, психические участки, а также участки со смешанными функциями (сенсорно-моторные, сенсорно-психические) [Kleist, Gehirnpathologie vornehmlich auf Grund der Kriegserfahahrungen, 1934]. Интересно, что, сравнивая результаты работ К. Клейста с последними данными самых сложных и новейших технологий визуализации функций мозга (например, фМРТ, ПЭТ, ОФЭКТ и т.д.), многие современные ученые поражаются степени сходства окончательных выводов своих исследований с теми выводами, которые сделал К. Клейст десятилетия тому назад [Neumarker, Bartsch, 2005]. Кроме того, работая в неврологических отделениях военных госпиталей во время Первой мировой войны, К. Клейст обратил внимание на значительное феноменологическое, синдромальное сходство между органическими психическими расстройствами и эндогенными психозами и начал изучать патогенез последних, надеясь обнаружить их органические причины [Bartsch et al., 2000]. Опередив свое время на десятилетия, К. Клейст предположил, что все так называемые эндогенные психозы (термин «эндогенный» тогда, по сути, означал, что «причина представляется нам загадочной и непонятной, не изучена, но, вероятно, находится



«Мозговая карта» К. Клейста (1934)

Локализация функций коры: схема (а) показывает боковую сторону левого полушария, схема (б) — медиальную. Каждая подпись представляет собой заключение К. Клейста о функции этой зоны вместе с ее номером на соответствующей схеме Бродмана

где-то в самом организме») являются на самом деле органическими поражениями мозга, просто доступные методы изучения последних слишком грубы, чтобы увидеть и понять эти органические причины

эндогенных психозов. Сегодня мы знаем, что К. Клейст был прав, и в значительной степени приблизились к пониманию биохимических, генетических и цитоструктурных причин ряда эндогенных психозов, таких как шизофрения или БАР.

В 1916 г. К. Клейст был назначен профессором и заведующим кафедрой психиатрии и неврологии в Университете Ростока и одновременно директором университетской психиатрической клиники (должности заведующего кафедрой и руководителя соответствующего подразделения клиники тогда, как правило, совмещались) [Neumarker, Bartsch, 2005]. К. Клейст оставался в Ростоке в этой должности в течение 4 лет (1916–1920) [Neumarker, Bartsch, 2005]. В этот период он упорно трудился над расширением и углублением своих познаний в зарождавшейся тогда новой дисциплине — нейропсихиатрии, связывавшей психические функции с определенными участками мозга, а психические нарушения — с теми или иными повреждениями именно этих участков. Во время пребывания К. Клейста в должности заведующего кафедрой психиатрии и неврологии в Ростоке были опубликованы два его важных исследования. Одно было посвящено психозам, возникавшим в хирургической практике (например, при гнойных ранениях, сепсисе). Эта рукопись была завершена еще в тот период, когда К. Клейст служил начальником неврологического отделения в военном госпитале в Первую мировую войну, но опубликована лишь во время его работы в Ростоке, в 1916 г. [Kleist, 1916]. Другое исследование, увидевшее свет в 1920 г., было посвящено психозам, развивавшимся на фоне гриппа и/или клещевого энцефалита [Kleist, 1920]. Эта его монография была основана на его собственных наблюдениях, сделанных во время эпидемий клещевого энцефалита (1917–1918) и гриппа, получившего название «испанка» (1918–1919). Забегая вперед, отметим, что выводы К. Клейста по поводу эпидемического энцефалита (энцефалита Экономо) и нередко наступавшего улучшения психического состояния, уменьшения бреда и галлюцинаций при развитии постэнцефалитического паркинсонизма, будучи известны нескольким видным психиатрам в Базеле в 1957 г., сопоставившим эти наблюдения со своими выводами о связи вызываемого хлорпромазином моторного успокоения и паркинсоноподобного синдрома с его антипсихотическим действием, послужили зарождению «дофаминовой гипотезы шизофрении» и первым проблескам понимания того, как именно действуют антипсихотические препараты [Healy, 2004].

Несмотря на свой талант организатора, К. Клейст не остался в Ростоке на длительное время из-за сложных материальных условий и препятствий в исследовательской работе. 1 мая 1920 г., в возрасте 41 года, К. Клейст был назначен профессором и заведующим кафедрой психиатрии в Университете Франкфурта в качестве преемника Эмиля Франца [Neumarker, Bartsch, 2005]. Одновременно, как было принято тогда, он стал директором университетской психиатрической клиники [Neumarker, Bartsch, 2005]. Снова забегая вперед, отметим, что на этом посту он оставался до конца своей профессиональной деятельности и в расцвете сил отказался от приглашения на самую престижную должность в немецкой психиатрии — заведующего кафедрой психиатрии Берлинского университета [Silveira, 1961]. Интересно, что, перед тем как принять приглашение Университета Франкфурта, К. Клейст сначала всерьез подумывал о возможном своем переезде в Лейпциг. Однако Министерство народного образования Саксонии отказалось профинансировать реконструкцию и строительные работы на кафедре и в психиатрической клинике, что К. Клейст считал необходимым условием для начала своей работы там [Steinberg, 2005]. Вместе с тем земельные власти во Франкфурте, куда К. Клейст был назначен, согласились оплатить необходимые перестройки, а также назначить профессору ту зарплату, которую он считал приемлемой. По мнению биографов ученого, это стало причиной его переезда во Франкфурт, а не в Лейпциг [Steinberg, 2005].

Именно здесь, во Франкфурте-на-Майне, К. Клейст создал знаменитую впоследствии франкфуртскую школу, откуда вышли такие известные его ученики, как Карл Леонгард, Питер Дуус и Трауготт Райхерт [Bartsch et al., 2000]. В период своей работы во Франкфурте К. Клейст основал в нем Центр исследования патологии мозга и психопатологии [Bartsch et al., 2000]. На момент его открытия в 1930 г. он был одним из самых новых и современных учреждений охраны психического здоровья в Европе [Neumarker, Bartsch, 2005]. В качестве директора психоневрологической клиники Франкфуртского университета К. Клейст сначала реорганизовал и модернизировал ее, а затем курировал строительство новой университетской психоневрологической клиники, которая была открыта в 1950 г.

В период своей работы во Франкфурте К. Клейст выполнил много исследований по корреляции патологий головного мозга с психическими и неврологическими расстройствами. Результаты были им опубликованы в монографиях «Отчеты о патологии мозга», обобщившей материалы, собранные в период с 1926 по 1934 г. [Kleist,

Gehirnpathologie vornehmlich auf Grund der Kriegserfahahrungen, 1934]. В то время само понятие «нейропатология», или «патология мозга», как научная дисциплина в значительной степени было синонимом нейропсихологических исследований психоневрологических осложнений черепно-мозговых травм, опухолей мозга, инсультов. В этом контексте К. Клейст выделил и описал классический «лобный синдром», в частности лобную акинезию и аспонтанность, а также фронтальную апраксию [Bartsch et al., 2000]. Описание К. Клейстом и другими авторами «лобного синдрома», наряду с некоторыми другими факторами, послужило в свое время зарождению разработанного Эгашем Монишем метода префронтальной лоботомии. В 1924 г. К. Клейст написал обзор к четвертому изданию «Учебника по психиатрии» Ойгена Блейлера, а на следующий год — рецензию на второе издание учебника Освальда Бумке «Учебник по психическим заболеваниям» [Neumarker, Bartsch, 2005].

К. Клейст отверг предложенное Э. Крепелином разделение эндогенных и функциональных психозов на две большие группы: раннее слабоумие (*dementia praecox*), позднее переименованное О. Блейлером в шизофрению, и маниакально-депрессивный психоз. В противовес этому он попытался выделить большое количество нозологических форм, которые, по его мнению, были обусловлены очаговыми поражениями головного мозга. Это привело его к стремлению максимально подробно изучить и описать различные неврологические и психические симптомы при психических заболеваниях и попытаться связать их с конкретными участками мозга и их очаговыми поражениями. Заслугой К. Клейста была разработка метода углубленного психопатологического анализа, позволившая ему выделить и объединить несколько клинических моделей в группы заболеваний с определенным течением, прогнозом и предсказуемым исходом. К. Клейст также выделил и описал истинную кататонию и истинную гебефрению. При этом, в противоположность Э. Крепелину, считавшему кататонию исключительно проявлением шизофрении (вернее, *dementia praecox*, как он ее называл) и поводом для постановки диагноза кататонической формы этого заболевания, К. Клейст понял (и, как выяснилось много позднее, совершенно правильно), что кататония представляет собой неспецифический феномен, проявление глубокого нарушения функций мозга и может встречаться при самых разных психических и неврологических заболеваниях [Silveira, 1999]. Он также выделил несколько разновидностей эндогенных психозов доброкачественного течения, которые были генетически и конституционально

близки к шизофрении. До него их нередко путали с шизофренией (*dementia praecox*) на основании их феноменологического, синдромального сходства, но, как показал К. Клейст, эти психозы имели доброкачественное течение и не приводили к «преждевременному слабоумию» (развитию дефекта). В противоположность этим доброкачественным психозам шизофрению К. Клейст называл «психозом вырождения» и считал хроническим тяжелым нейродегенеративным заболеванием [Silveira, 1999]. Сегодня описанные К. Клейстом «доброкачественные шизофреноподобные психозы» относят к шизофрениформным (шизоаффективным) расстройствам, или к приступообразно-периодической форме шизофрении с благоприятным течением, т.е. выводы немецкого ученого подтверждены современными исследованиями. К. Клейст также изучал первичные и прогрессирующие деменции и описал 26 различных их форм, каждая из которых имела свою, точно идентифицируемую клиническую картину и определенные генетические тенденции [Silveira, 1961]. Многие из описанных К. Клейстом форм деменции сегодня выделяют в самостоятельные заболевания. Кроме того, К. Клейст описал симптоматические (в частности, гриппозные, интоксикационные) психозы, инволюционную паранойю, эпизодические состояния сумеречного сознания (например, у эпилептиков), фронтальную акинезию и аспонтанность. Он выделил и классифицировал несколько видов апраксии, в частности фронтальную, конструкционную (при которой больной в принципе может выполнить каждое из действий, требуемых для совершения сложного поведенческого акта, но не способен сконструировать правильную их последовательность, соблюсти алгоритм), иннервационную (лимбо-кинетическую), связанную с нарушением иннервации конечностей и контроля их моторики, и психомоторную апраксию. Он также описал и классифицировал подвиды кататонии, в частности кататонию с двигательным негативизмом и кататонию с восковой гибкостью и синдромом подражания, пассивного послушания. Кроме того, он обозначил специфические разновидности «корковой слепоты», или психической слепоты, например неспособность различать формы или размеры объектов при сохранности зрения как такового [Bartsch et al., 2000].

К. Клейст был пионером исследований в области нейропсихиатрии и нейропсихологии. Он впервые придал понятию «патологии мозга» динамический смысл, рассматривая его не как нечто статичное, а как нечто развивающееся в динамике вместе с изменениями внешней, синдромальной (феноменологической) картины заболевания.

К. Клейст стремился систематически применять синдромальные и анатомо-физиологические принципы К. Вернике, соединяя их с крепелиновскими прогностическими и этиологическими принципами, для того чтобы углубить наше понимание природы различных психопатологических синдромов и психических заболеваний [Bartsch et al., 2000]. При этом он пытался соотнести различные синдромы с теми или иными аффилированными с ними областями и системами мозга. В частности, он различал среди психопатологических синдромов те, которые, по его мнению, были связаны с нарушениями в подкорковых областях (например, в стволе мозга, структурах лимбической системы) и/или с изменением корково-подкорковых взаимосвязей, и синдромы, возникающие в результате изолированного поражения тех или иных корковых областей [Silveira, 1961]. Первые (подкорковые или корково-подкорковые) нарушения, по его мысли, являются более глобальными и тяжелыми, чем вторые (сугубо корковые). Изучая различные поражения мозга, К. Клейст уточнил и развил типологию афазий, предложенную К. Вернике, и обогатил его послойную структурную теорию сознания, в частности, впервые связав функции сознания с лобными корковыми областями, а «подсознание» — с подкорковыми структурами [Bartsch et al., 2000]. Он собрал все психопатологические синдромы и симптомы в семиологические комплексы, похожие на «осевые синдромы» Альфреда фон Эрика (и тем самым предвосхитил на десятилетия современную многоосевую, мультидименсиональную модель психических заболеваний, легшую в основу новейшей их классификации, DSM-5). Тщательно анализируя психопатологические синдромы, располагая их на различных осях (иногда на противоположных полюсах) и стремясь привязать каждый к той или иной патологии мозга, К. Клейст пытался, среди прочих своих целей, облегчить доступ к терапевтической эмпатии для психически больных, видя их не как «генетически ущербных», а как пациентов с той или иной патологией мозга [Bartsch et al., 2000]. Для того времени этот взгляд был новым и гуманистическим.

К. Клейст с необычайным упорством стремился избежать смешивания и гибридизации различных заболеваний в своей классификации, полностью отрицая существование «смешанных синдромов» (например, он не видел в своей классификации места таким «смешанным» вещам, как шизоаффективные психозы, говоря современным языком). Это его стремление позволило ему увидеть в качестве отдельных, самостоятельных заболеваний биполярный маниакально-депрессивный психоз и униполярное аффективное расстройство

(эта концепция используется до сих пор и служит основой для выделения униполярных депрессий и БАР в таких современных классификациях, как МКБ-10 и DSM-5) [Neumärker, Bartsch, 2003], а также атипичные циклоидные психозы, которые он вместе с двумя предыдущими формами объединил в так называемые фазофрении (говоря современным языком, фазно протекающие аффективные и шизоаффективные психозы) [Bartsch et al., 2000].

К моменту прихода к власти Адольфа Гитлера и НСДАП, к 30 января 1933 г., немецкое общество, в том числе профессура, уже было обильно пропитано идеями «расовой чистоты» и расового превосходства арийцев [Neumarker, Bartsch, 2005]. Подобные представления были всеобъемлющими: из них вытекали не только антисемитизм и презрение к «инородцам» и «низшим расам», но также неприятие всех «неполноценных», «не таких» и стремление к их изоляции, дискриминации и уничтожению. Это касалось и инвалидов с физическими недостатками, и умственно отсталых людей, и психически больных, а также гомосексуалов и лесбиянок. Последовавшая за приходом к власти нацистов лавина законов помогла установить и укрепить нацистскую диктатуру. Что касается психического здоровья, то уже 7 апреля 1933 г. вышел специальный «Закон о восстановлении социальной службы», который дал правовую основу и полную свободу действий для изгнания еврейских пациентов, ученых и практикующих медиков еврейского происхождения из больниц, университетов и научно-исследовательских институтов [Neumarker, Bartsch, 2005]. Кроме того, был принят специальный закон о насильственной хирургической стерилизации психически больных и инвалидов с физическими недостатками (а поскольку гомосексуальность в то время также рассматривалась как психическая патология, этот закон распространялся также на гомосексуалов и лесбиянок). Уже к середине 1933 г. 350–400 тыс. пациентов психиатрических больниц по всей Германии прошли принудительную стерилизацию [Neumarker, Bartsch, 2005]. Помимо этого введенный нацистами закон, не считаясь с научными данными, объявлял многие психические и неврологические заболевания (такие, например, как различные формы умственной отсталости, шизофрения, маниакально-депрессивный психоз, эпилепсия, алкоголизм, хорея), а также ряд тяжелых физических уродств и случаи врожденной глухоты или слепоты имеющими исключительно наследственную природу, поэтому дети и внуки таких пациентов также подлежали насильственной стерилизации [Neumarker, Bartsch, 2005]. Гайки нацистского режима, как это обычно и бывает во всех диктатурах, закручивались

постепенно. Убедившись в том, что реализация закона о насильственной стерилизации не только не встретила общественного сопротивления, но даже была воспринята обывателями с известным «пониманием», нацисты пошли дальше и приняли специальную программу действий под кодовым названием Т4 («TiergartenstraBe 4»). Сначала эта программа обкатывалась в Берлине, затем была распространена на всю Германию. Суть ее состояла в насильственной эвтаназии всех «лишних», «больных» и «ненужных», к которым помимо психически больных, инвалидов, лиц с физическими недостатками и гомосексуалов относились также беспомощные старики, содержавшиеся в приютах и домах престарелых [Neumarker, Bartsch, 2005]. Официальным мотивом для внедрения программы эвтаназии было нежелание нацистов «кормить лишние рты» и расходовать ресурсы во время войны, тогда как действительной причиной служили упомянутые идеи «расовой чистоты» и ненависти ко всем «не таким». А. Гитлер уполномочил Г. Гиммлера и А. Эйхмана осуществлять политику эвтаназии в своем письме от 1 сентября 1939 г., в первый день Второй мировой войны. Официально эта программа якобы закончилась 24 августа 1941 г., однако фактическое ее применение продолжалось и после этого. По крайней мере, 200–300 тыс. психически больных взрослых и по меньшей мере 5000 психически больных детей стали жертвами этой бесчеловечной политики [Neumarker, Bartsch, 2005].

С первых дней прихода к власти нацистов К. Клейст боролся против этих бесчеловечных экспериментов на психически больных [Neumarker, Bartsch, 2005]. Ученый опубликовал статью «Психиатрическая стерилизация с точки зрения евгеники» [Kleist, 1933], где научно обосновал неэффективность подобной политики и пытался противостоять ей, насколько это было возможным в те годы [Neumarker, Bartsch, 2005].

Тем не менее в начале 1933 г. политическая и социальная ситуация в Германии стала критической. Сам К. Клейст столкнулся с сильными репрессиями в отношении многих еврейских врачей, которые работали с ним [Neumarker, Bartsch, 2005]. Однако К. Клейст отстаивал своих сотрудников как мог. Некоторые из них были весьма критически настроены к национал-социализму, например его ученики В. Нееле и К. Леонгард. Эти специалисты избегали ставить такие диагнозы, как шизофрения, чтобы не подвергать своих пациентов угрозе принудительной стерилизации, а затем и эвтаназии. Более того, в своих публикациях той эпохи К. Клейст и К. Леонгард попытались переопределить диагноз шизофрении, максимально

сузив сферу его применения и ужесточив диагностические критерии, чтобы минимизировать или избежать использования этого диагноза в качестве предлога для принудительной стерилизации или эвтаназии.

Кроме того, К. Клейст также пытался сделать все возможное для улучшения положения своих пациентов, например, в психиатрическом институте в Гессене, где он консультировал. Посетив это заведение впервые, К. Клейст был потрясен условиями содержания там больных, в частности плохой пищей, антисанитарией, отсутствием всякого лечения и даже попыток терапевтической активности, побоями и грубостью персонала, а также нехваткой врачей, соотношение которых к пациентам составляло 1:446. Видя эти многочисленные нарушения, он неоднократно жаловался нацистскому руководству вплоть до самого Г. Гиммлера. Однако, поскольку в действительности плохое снабжение психиатрических больниц и сокращение их персонала было неофициальной политикой нацистской партии, а не случайным нарушением (по принципу «зачем тратиться на эвтаназию, сами умрут от голода и инфекций»), вскоре ему запретили проводить консультации в Гессене [Neumarker, Bartsch, 2005]. И все же, несмотря на многочисленные разногласия с нацистским руководством, К. Клейст, как и многие врачи Третьего рейха, особенно имевшие профессорские или другие значимые должности, был членом НСДАП [Neumarker, Bartsch, 2005]. Более того, в 1940 г. он был также назначен консультантом по принудительной стерилизации в суд Генеалогического здравоохранения во Франкфурте [Neumarker, Bartsch, 2005].

После нападения Германии на Советский Союз 22 июня 1941 г. К. Клейст был назначен советником по психиатрии военного округа IX в Касселе в звании полковника и в этом качестве возглавлял там отдел психиатрии и неврологии [Neumarker, Bartsch, 2005].

Безоговорочная капитуляция германских вооруженных сил 8 мая 1945 г. ознаменовала конец Второй мировой войны в Европе. В процессе послевоенного расследования преступлений нацистского режима, помимо всеобщего террора и насилия, выявились также детали систематического убийства психически больных, инвалидов, беспомощных стариков, гомосексуалов и лесбиянок, не говоря уже о евреях, цыганах и политических противниках НСДАП [Neumarker, Bartsch, 2005]. Вопрос о том, кто несет за все эти деяния ответственность и кто должен быть за них наказан, стоял на повестке дня Нюрнбергского процесса [Peiffer, 1998]. Перед судом в Нюрнберге предстал и был допрошен в том числе и К. Клейст. В результате он был

оправдан и по решению суда даже смог продолжить свою врачебную деятельность в области психиатрии.

По воспоминаниям историков, К. Клейст был одним из тех немногих немецких врачей, кто продолжал лечить еврейских пациентов и брать на работу еврейских коллег как можно дольше, а также провел тщательный критический анализ политики «евгеники» и «эвтаназии» с научной точки зрения [Neumarker, Bartsch, 2005]. Он был не согласен с идеологией расовой и конституционально-генетической дегенерации, исповедовавшейся нацистами [Neumarker, Bartsch, 2005].

В послевоенные годы К. Клейст активно продолжал научные исследования и другую деятельность. Так, по приглашению Анри Эя он принял участие в обсуждении докладов о лоботомии и топэктомиях (удалении других участков мозговой коры, отличных от префронтальной коры) на первом Международном конгрессе по психиатрии в Париже в сентябре 1950 г. [Kleist, 1951]. В 1953 г. К. Клейст еще раз попытался классифицировать и систематизировать все известные «психоневрологические заболевания», выделив три основных их типа: «аллогенные, т.е. происходящие из внешнего мира [говоря современным языком, это экзогенные психические заболевания. — *Прим. авт.*]; соматогенные, т.е. происходящие от соматических, телесных расстройств, и нейрогенные заболевания, присущие самой нервной системе» [Kleist, 1953]. В то же время К. Клейст доказал, что обладает развитым чувством рациональности, недогматическим мышлением и открытостью к пересмотру своих взглядов, заранее признавая: «Каждая классификация действительна только в течение определенного времени и рано или поздно устареет и будет заменена новыми знаниями» [Kleist, 1953].

В 1950–1960-х годах (в возрасте 71–81 года) К. Клейст был назначен директором Научно-исследовательского института патологии мозга и психопатологии и в этом качестве продолжал принимать активное участие в научных исследованиях и дискуссиях вплоть до самой своей смерти. В знак признания его беспрецедентной научной репутации и заслуг он был награжден званием почетного сенатора Земли Франкфурт-на-Майне [Neumarker, Bartsch, 2005]. Кроме того, он также был удостоен звания почетного доктора медицинского факультета Университета Фрейбурга и стал почетным членом Межгосударственной медицинской ассоциации Северной Америки [Neumarker, Bartsch, 2005]. В 1952 г. К. Клейст был удостоен памятной монеты Еврорадио, самой высокой награды для неврологов в Германии [Neumarker, Bartsch, 2005], а в 1954 г. награжден медалью Гёте — другой престижной наградой [Silveira, 1961].

Карл Клейст умер от сердечного приступа 26 декабря 1960 г., за пять недель до его 82-й годовщины [Neumarker, Bartsch, 2005].

Литература

1. Bartsch A.J., Neumärker K.-J., Franzek E., Beckmann H. Karl Kleist, 1879–1960 // American Journal of Psychiatry. 2000. Vol. 157. P. 703.
2. Beckmann H., Bartsch A.J., Neumärker K.-J. et al. Schizophrenias in the Wernicke–Kleist–Leonhard School // American Journal of Psychiatry. 2000. Vol. 157. P. 1024–1025.
3. Brodmann K. Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Barth, 1909.
4. Healy D. The creation of psychopharmacology. Cambridge, MA: Harvard University Press, 2002.
5. Kleist K. Der Bau-und Funktionsplan der Großhirnrinde. Gehirnpathologische und lokalisatorische Ergebnisse. 10 Mitteilung // Nervenarzt. 1934. Vol. 7. S. 329–334.
6. Kleist K. Die Frage der eugenischen Sterilisierung vom psychiatrischen Standpunkte. Vortrag Ärztlichter Verein Frankfurt a. M. // Westdeustche Ärztezeitung. 1933. Vol. 24. S. 115–116.
7. Kleist K. Die Gliederung der neuropsychischen Erkrankungen // Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie. 1953. Vol. 125. S. 526–554.
8. Kleist K. Die Influenzapsychosen und die Anlage zu Infektionspsychosen. Monographien aus dem Gesamtgebiete der Neurologie und Psychiatrie, H. 21. Berlin: Springer, 1920.
9. Kleist K. Die Veränderungen der Spinalganglienzellen nach der Durchsneidung des peripherischen Nerven und der hinteren Wurzel // Virchows Archiv. 1903. Vol. 173. S. 466–485.
10. Kleist K. Die Veränderungen der Spinalganglienzellen nach der Durchsneidung des peripherischen Nerven und der hinteren Wurzel. Berlin: Reimer, 1903.
11. Kleist K. Diskussionsbemerkungen zu den Redferaten über Anatomische Physiologie cérèbrale à la Lumière des Lobotomies et Topectomies (Anatomische Physiologie im Lichte der Lobotomien und Topektomien) beim internationalen Psychiaterkongre B in Paris, September 1950 // Nervenarzt. 1951. Vol. 22. S. 270–271.
12. Kleist K. Experimentell-anatomische Untersuchungen über die Beziehungen der hinteren Rückenmarkswurzeln zu den Spinalganglien // Virchows Archiv. 1904. Vol. 175. S. 381–407.
13. Kleist K. Gehirnpathologie vornehmlich auf Grund der Kriegserfahahrungen. Leipzig: Barth, 1934.

14. Kleist K. Postoperative Psychosen. Monographien aus dem Gesamtgebiete der Neurologie und Psychiatrie, H. 11. Berlin: Springer, 1916.
15. Kleist K. Über Apraxie // Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie. 1906. Vol. 19. S. 269–290.
16. Kleist K. Über Leitungsaphasie // Monatsschrift für Psychiatrie un Neurologie. 1905. Vol. 17. S. 503–532.
17. Kleist K. Weitere Untersuchungen an Geisteskranken mit psychomotorischen Störungen. Die hyperkinetischen Erscheinungen. Die Denkstörungen, hypochondrischen und affektiven Störungen bei akinetischen und hyperkinetischen Kranken. Leipzig: Klinkhardt; Habilitationsschrift: Erlangen, 1909.
18. Neumärker K.-J., Bartsch A.J. Karl Kleist (1879–1960) — a pioneer of neuropsychiatry // History of Psychiatry. 2003. Vol. 14 (56). Part 4. P. 411–458.
19. Neumärker K.-J., Bartsch A.J. Karl Kleist (1879–1960) — un pionero de la neuropsiquiatría // ALCMEON. 2005. No. 4 (12). P. 333–370.
20. Peiffer J. Die Vertreibung deutscher Neuropathologen 1933–1939 // Nervenarzt. 1998. Vol. 69. S. 99–109.
21. Silveira A. Cerebral systems in the pathogenesis of endogenous psychoses // Arquivos de neuro-psiquiatria. 1962. Vol. 20. No. 4. P. 263–278.
22. Silveira A. Prof. Karl Kleist 1879–1960 // Arquivos de Neuro-Psiquiatria. 1961. Vol. 19. No. 2. P. 159–161.
23. Steinberg H. Karl Kleist and his refusal of an appointment at Leipzig in 1923 // History of Psychiatry. 2005. Vol. 16 (63). Part 3. P. 333–343.

Натан Кляйн (Nathan Kline)
(1916–1983)

НАТАН КЛЯЙН: ДВУКРАТНЫЙ ЛАУРЕАТ ПРЕМИИ АЛЬБЕРТА ЛАСКЕРА

Натан Кляйн родился 22 марта 1916 г. Он вырос в Атлантик-Сити, Нью-Джерси, в семье, которая владела сетью универмагов. Известно, что его мать, Флора Шелленберг, была врачом [Shorter, 2005]. В конце 1930-х годов Н. Кляйн изучал психологию в Гарвардской высшей школе. После получения степени магистра психологии он поступил в Нью-Йоркский университет на медицинский факультет, который окончил с присвоением степени доктора медицины в 1943 г. [Gruson, 1983]. Свою профессиональную подготовку в области психиатрии он начал в больнице Святой Елизаветы в Вашингтоне, округ Колумбия. Однако на время Второй мировой войны ему пришлось прервать свою работу там, поскольку его призвали на военную службу в качестве полкового врача. С1946 г. он работал научным сотрудником в медицинской школе Колумбийского университета [Shorter, 2005]. В 1950 г. он стал директором по клиническим исследованиям в государственной больнице Вустер в штате Массачусетс, одной из старейших государственных больниц в США [Shorter, 2005]. В 1953 г., вскоре после своего ухода из Вустера, Н. Кляйн

Научно-исследовательский институт им. Натана Кляйна

стал сертифицированным психиатром. В том же году он был назначен директором клинических исследований в государственной больнице Роклэнд в Оранжбурге (позже переименована в Роклэндский психиатрический центр) в штате Нью-Йорк [Shorter, 2005]. Сегодня этот научно-исследовательский институт носит имя Натана Кляйна (переименован после его смерти) [Blackwell, 2013].

В этой клинике он проработал до самой своей преждевременной смерти от разрыва аневризмы аорты. В 1960-х годах под руководством Н. Кляйна научно-исследовательский институт Роклэнд, начинавшийся с 15 человек, вырос более чем до 300 научных сотрудников [Blackwell, 2013].

Н. Кляйн был одним из пионеров психофармакологии, т.е. использования психотропных препаратов для лечения психических заболеваний. Еще в 1952 г. в возрасте 36 лет он создал отделение клинических исследований в руководимой им больнице Роклэнд в штате Нью-Йорк [Blackwell, 2013]. В частности, Н. Кляйн очень интересовался возможностями использования тех или иных природных соединений для лечения психических заболеваний — традицией, восходящей еще к Гиппократу и его предложению лечить «меланхолии» (говоря современным языком, эндогенные меланхолические депрессии) настойками опия и конопли. Анализируя литературные источники разных стран мира, Н. Кляйн обнаружил потенциально интересный для психиатрии, малоизвестный тогда на Западе продукт — экстракт раувольфии змеиной. Под названием «сарпагангха» это растительное сырье в смеси с несколькими другими растительными продуктами, уже известными западной медицине, такими как каннабис, опий

и белладонна (которая, кстати, не только усиливала седативное действие раувольфии, но и снимала некоторые ее ПЭ, в частности брадикардию, гиперсаливацию и сиалорею, паркинсонизм, гиперсекрецию желудочной кислоты, чего тогда западные специалисты не понимали), применяли в Индии на протяжении более чем 2000 лет как лекарство от тошноты, рвоты и недомогания, от мигреней, сердцебиения, бессонницы, последствий укусов некоторых видов змей и от «сумасшествия» (под которым, судя по литературным описаниям, имелись в виду маниакальные состояния и шизофрения) [Healy, 2004]. В малых дозах смесь «сарпагангха», как свидетельствуют древние индийские источники, давали при тревоге, «нервозности», «зацикленности» (т.е. при тех симптомах, которые мы бы сейчас назвали тревожными состояниями и неврозами, ОКР и даже беспокойным детям, чтобы они легче засыпали.

Тщательный анализ данных, приведенных в древних индийских документах, показывает, что индусы, по-видимому, знали не только о седативном и снотворном, но также о специфическом антипсихотическом и антиманиакальном эффекте «сарпагангха», который приводил «буйных больных» в адекватное и доступное контакту состояние. К тому времени на Западе уже были известны и описаны гипертоническая болезнь и осложнения этого тяжелого и грозного, но до поры бессимптомного заболевания, проявляющегося сначала лишь отклоняющейся стрелкой тонометра. Было известно и то, что экстракт раувольфии змеиной эффективен при лечении и профилактике гипертонической болезни (неизвестной индусам, так как у них не было тонометров). Более того, было известно, что ее основным алкалоидом, вызывающим гипотензивный эффект, является резерпин, и это действующее вещество раувольфии уже было получено в чистом виде [Healy, 2004].

Особый интерес у Н. Кляйна вызвали сообщения современных ему авторов, пытавшихся применять резерпин для лечения гипертонической болезни и обративших внимание на его своеобразный седативно-транквилизирующий эффект, на уменьшение у больных с гипертонией тревожности, бессонницы, раздражительности и ажитации (возбуждения) и иногда даже на своеобразное антидепрессивно-эйфоризирующее действие малых доз резерпина (по описанию одного из больных гипертонией, получавшего 0,25 мг препарата, он «никогда так хорошо себя не чувствовал, как принимая резерпин») [Healy, 2004]. После прочтения этих статей врачебная интуиция подсказала Н. Кляйну, что резерпин может оказаться очень

перспективным в психиатрии препаратом, и он решил оценить его действие в РКИ на пациентах руководимой им психиатрической больницы Роклэнд.

Отдельно стоит заметить, что к тому времени уже было известно одно негативное по отношению к резерпину при гипертонической болезни исследование британских ученых, не обнаруживших у препарата гипотензивного действия в сравнении с плацебо у европейцев и заключивших, что резерпин как гипотензивное лекарство, видимо, эффективен только у индусов (первые исследования резерпина при гипертонической болезни были проведены британцами же при участии индийских ученых, но на индийской популяции). Авторы исследования предположили, что этот результат является следствием каких-то еще неизвестных генетических или метаболических различий между индусами и европейцами. Лишь позже стало известно, что методология этого исследования была некорректной (использовавшаяся доза резерпина 0,1 мг, по-видимому, слишком мала для большинства больных гипертонической болезнью), поэтому полученные в нем данные не согласуются с результатами многих других работ. Тем не менее это исследование тогда породило значительный скептицизм в отношении резерпина среди западных терапевтов и кардиологов и многочисленные утверждения, что «раувольфия — это загадочное чисто восточное лекарство, которое не работает на западных людях, на европейцах» [Healy, 2004].

В такой неблагоприятной для развития этой темы атмосфере нужно было иметь немалое личное мужество для того, чтобы пробивать исследование резерпина в психиатрии, рискуя получить в ответ насмешки и осуждение коллег. Мало того, что новой и для многих дикой была сама идея лечения психических заболеваний лекарствами (именно лечения, а не неспецифической седации), что не существовало еще самого понятия АП, так еще и по отношению к самому резерпину сформировалось стойкое убеждение в его неэффективности у европейцев, даже для лечения гипертонии. И Н. Кляйн, как показали последующие события, таким мужеством обладал [Healy, 2004].

Когда он наконец получил (не без труда) грант и разрешение от Американского национального института психического здоровья (NIMH) на изучение действия резерпина и суммы алкалоидов раувольфии на психически больных по сравнению с плацебо, он на самом деле имел очень слабое априорное представление о том, как вообще может действовать резерпин клинически в психиатрии (будь то лечение шизофрении или любого другого расстройства). На этот счет

у него были лишь предположения, основанные на таком ненадежном источнике, как древние индийские медицинские трактаты, и на первых современных ему описаниях седативного, противотревожного и иногда антидепрессивного эффектов резерпина у больных гипертонической болезнью. И уж совершенно никакого представления ни Н. Кляйн, ни кто-либо еще тогда не имели о биохимических механизмах действия резерпина на головной мозг. Перед началом исследования Н. Кляйн и его коллеги отобрали несколько сотен больных шизофренией, которых рандомизировали (распределили случайным образом) на три группы: одна должна была получать резерпин, другая — экстракт раувольфии, содержащий сумму ее алкалоидов, а третья — плацебо. Добровольного информированного согласия больных на это исследование, правда, никто не спрашивал, но это было тогда обычной практикой (причем не только в психиатрии, но и в медицине вообще: осознание такой необходимости пришло к ученым гораздо позже и не без давления общества и регулирующих инстанций) [Healy, 2004].

Резерпин — далеко не такой мощный АП, как даже относительно слабый по современным меркам хлорпромазин (ставший известным примерно в тот же период, чуть позже, и сначала в Европе, в то время как резерпин исследовали изначально в США), и заметить его специфический антипсихотический эффект и отделить его от седативного было труднее, особенно если учесть, что тогда еще не существовало таких стандартизованных оценочных шкал для позитивных и негативных синдромов, как PANSS и BPRS, которые сегодня считаются обязательными инструментами в любом исследовании, посвященном шизофрении. Дополнительную трудность создавало и то, что Н. Кляйн, в отличие от практиковавших в университетской клинике Святой Анны Ж. Деле и П. Деникера, располагавших более разнообразной выборкой пациентов, работал в государственной больнице (state mental hospital), куда традиционно переводили самых трудных и безнадежных пациентов из частных клиник, которых в США большинство. Да и сам Н. Кляйн постарался отобрать для своего исследования больных потяжелее, которым не помогали ни ИКТ, ни ЭСТ, поскольку считал неэтичным применение экспериментального метода лечения у пациентов, которым можно помочь другим способом. В результате, как позже вспоминал сам Н. Кляйн, он достаточно долгое время не видел разницы между резерпином и плацебо: эффект резерпина, в отличие от хлорпромазина, наступал очень медленно и постепенно, а большинство больных изначально характеризовались

тяжелым хроническим течением заболевания. По сути, первые свои выводы об эффективности резерпина Н. Кляйн сделал почти случайно: когда он разговаривал со стекольных дел мастером, тот сказал ему, что в одном из отделений ему в последние месяцы ни разу не приходилось заменять разбитые стекла. Это оказалось как раз то отделение, в котором Н. Кляйн испытывал резерпин [Healy, 2004].

Последующий анализ привел ученого к предварительному заключению о том, что около 70% больных шизофренией, получавших резерпин или экстракт раувольфии, продемонстрировали значительное клиническое улучшение или достигли ремиссии. При этом у пациентов, положительно ответивших на лечение, не только нормализовалось поведение и уменьшилась агрессивность (что и проявилось, например, в отсутствии разбитых стекол в отделении), но и улучшился контакт с окружающим миром, в частности с персоналом, купировались бред и галлюцинации, больные смогли участвовать в диалогах и осмысленной деятельности. Кроме того, используя РКИ, Н. Кляйн сумел показать, что резерпин значительно уменьшает выраженность тревоги у психотических больных (психотической тревоги).

Важно отметить, что Н. Кляйн не воспринимал ПФТ как единственный метод лечения психически больных и с самого начала придавал большое значение психотерапии, отмечая, в частности, что резерпин, способствуя восстановлению контакта и вовлечению пациентов в диалог и осмысленную деятельность и уменьшая тревожность и возбуждение, позволяет больным шизофренией получить «возможность продуктивно общаться в ходе психотерапии», которая для них была закрыта до применения АП. Как писал Н. Кляйн, резерпин совместно с психотерапией «оказывает огромное расслабляющее и успокаивающее действие» на беспокойных, тревожных и напряженных психотических пациентов, и этот эффект был равен или даже превосходил таковой при использовании ИКТ [Shorter, 2005]. При этом, что немаловажно, резерпин было проще и дешевле применять, лечение с его помощью не требовало специальной организации отделения и терапевтического процесса, большого количества специально обученного персонала, владеющего методикой ИКТ, и не было сопряжено с иногда встречавшимися тяжелыми осложнениями и смертностью вследствие некупируемой гипогликемии [Healy, 2004]. Н. Кляйн также впервые описал один из типичных ПЭ резерпина и резерпиноидов: яркие, цветные, эмоционально окрашенные, иногда кошмарные сновидения. Согласно его описанию, «сны у больных стали яркими и легко запоминаются», из чего видно, что Н. Кляйн не считал этот

эффект вредным или побочным [Shorter, 2005]. Вслед за ним и другие психиатры сначала полагали, что препарат «высвобождает скрытую психическую энергию» пациента и это проявляется как в улучшении его контакта с внешним миром, так и в упомянутых цветных сновидениях и даже кошмарах, и пытались дать им психоаналитическое толкование [Healy, 2004].

Тот факт, что Н. Кляйн с самого начала видел резерпин не как альтернативу психоаналитическому подходу к терапии психозов, а, наоборот, как средство, которое выводит больного из психотического состояния, улучшает его контакт с внешним миром и тем самым способствует его участию в психотерапевтическом и психоаналитическом процессах, а также в социальной реабилитации, немало помог Н. Кляйну справиться с негативизмом, высказывавшимся в отношении медикаментозной терапии психических заболеваний влиятельным в американском психиатрическом сообществе «психоаналитическим лобби», и содействовал более быстрому распространению резерпина [Healy, 2004]. Однако есть и такая точка зрения, что Н. Кляйн специально делал эти реверансы в сторону психотерапии и психоанализа, понимая, что внедрение резерпина неизбежно столкнется с сильным сопротивлением [Healy, 2004].

Результаты своих исследований терапевтического эффекта резерпина при шизофрении Н. Кляйн опубликовал в 1954 г. Эта работа принесла ему и его коллегам первую премию Ласкера — самую престижную американскую награду, которую называют «американской Нобелевской премией». Подобно Ж. Деле и П. Деникеру при начале применения хлорпромазина, Н. Кляйну при внедрении резерпина в психиатрию пришлось столкнуться как с прямым недоверием и скептицизмом коллег, основанным на представлении о том, что «шизофрения не лечится» и что ни одно лекарство не способно помочь при этом заболевании, так и с активным сопротивлением двух влиятельных лобби — «инсулинового» (психиатры, практиковавшие ИКТ, считались высокооплачиваемой элитой психиатрии) и психоаналитического. Тот факт, что Н. Кляйн получил за свое открытие премию Ласкера, очень помог ему в преодолении этого скептицизма и недоверия, а также сопротивления упомянутых лобби [Healy, 2004].

Вскоре после обнародования результатов исследования Н. Кляйна, и в немалой степени благодаря его неустанным усилиям по пропаганде эффективности резерпина, препарат стали широко применять в психиатрической практике как «успокоительное и противотревожное средство» (термин «нейролептик» еще не был изобретен Ж. Деле

и П. Деникером и даже позднее очень долгое время оставался частью европейского, а не американского психиатрического дискурса, в то время как Н. Кляйн называл резерпин «транквилизатором», а после появления мепробамата и затем диазепама предложил для резерпина, хлорпромазина и подобных им препаратов обозначение «большие транквилизаторы» в противовес «малым транквилизаторам», таким как диазепам, — название, которое удерживалось за этой группой лекарств в американской психиатрии до конца 1970-х, если не до 1980-х годов) [Healy, 2004].

Резерпин был гораздо дешевле появившегося вскоре в США по лицензии «Рон-Пуленк Рорер» хлорпромазина и, в отличие от него и аналогов, не мог быть запатентован, так как по американским законам природное соединение не подлежит патентной защите. Это привело к острой конкуренции на рынке, где были представлены десятки препаратов, содержавших либо резерпин, либо сумму алкалоидов раувольфии. Кроме того, в первое десятилетие после появления резерпина его применяли в США гораздо шире, чем хлорпромазин, особенно в государственных больницах, финансирование которых было довольно ограниченным. Некоторые страховые компании даже отказывались оплачивать своим клиентам хлорпромазин на основании того, что существует более дешевая и ничуть не менее эффективная, по данным РКИ, альтернатива — резерпин [Healy, 2004]. Естественно, такое положение дел не устраивало фармацевтические компании, и они стремились «устранить» с рынка неугодного и слишком дешевого конкурента и раздуть связанные с ним проблемы, например склонность резерпина чаще, чем хлорпромазин и другие аналогичные препараты, вызывать акатизию, а также депрессию и даже приводить к суицидам. Позже, однако, было доказано, что исследования, показавшие высокую депрессогенность и суицидогенность резерпина, сфальсифицированы в пользу производителей других ТАП, прежде всего хлорпромазина, и в действительности многие из таких случаев «депрессии» были вызваны акатизией (она же, по-видимому, приводила и к импульсивным внезапным суицидам у получавших резерпин) или лекарственным паркинсонизмом, которые тогда еще не умели ни четко дифференцировать от нейролептической депрессии, ни профилактировать и лечить корректорами [Healy, 2004; Shorter, 2005]. Эти несправедливые обвинения в адрес резерпина, наряду с его способностью повышать кислотность желудочного сока и обострять язву желудка или гастрит, вызывать поносы, ухудшать течение бронхиальной астмы вследствие ваготонии, привели к резкому падению

его популярности и практически полному его вытеснению хлорпромазином и другими синтетическими препаратами в конце 1950-х — начале 1960-х годов в США (в Европе он изначально и не был особо популярен в психиатрии).

Забегая вперед, отметим, что, несмотря на практически полное исчезновение резерпина в указанный период, открытый Н. Кляйном антипсихотический эффект этого препарата, а также обнаружившаяся позже его депрессогенность сыграли очень важную роль в истории нейропсихиатрии, в понимании механизмов действия АП и зарождении «дофаминовой гипотезы шизофрении» (так как было показано, уже не Н. Кляйном, а другими исследователями, что седативный эффект резерпина и его каталептогенность пропорциональны вызываемому им снижению уровня дофамина в мозге подопытных кроликов), а также в прояснении механизмов работы АД и появлении двух конкурирующих «моноаминовых гипотез депрессии» — «серотониновой» и «норадреналиновой» (поскольку резерпин истощает депо обоих моноаминов, и этот эффект коррелирует с вызыванием им экспериментальной модели депрессии у все тех же кроликов) [Healy, 2004]. Таким образом, открытие Н. Кляйна — это не просто внедрение «еще одного АП», а важнейшая историческая веха в развитии нейробиологии.

В 1970-е годы было убедительно показано, что все существующие на рынке к тому времени «большие транквилизаторы», или «нейролептики», ***за исключением*** клозапина и резерпина, способны вызывать ПД. К злокачественному и необратимому характеру этого ПЭ было привлечено большое общественное внимание. Состоялось несколько громких судебных процессов против фармацевтических компаний в США. Началось триумфальное возвращение резерпина в психиатрическую практику. К тому же было установлено, что резерпин, как и клозапин, не просто сам не вызывает ПД, но еще и способен облегчать или лечить это тяжелое, нередко инвалидизирующее состояние. Кроме того, резерпин, как и клозапин, в силу особенностей своего механизма действия (он является не D_2-блокатором, а антагонистом белка VMAT, везикулярного моноаминового транспортера, и вызывает дегрануляцию и разрушение депо моноаминов) оказался эффективен у многих больных с ТРШ, которым не помогали другие АП. И пионером этого ренессанса резерпина в психиатрии был опять-таки Н. Кляйн [Healy, 2004].

Коль скоро речь зашла о клозапине, стоит упомянуть и о том, что Н. Кляйн принимал участие в первых РКИ этого препарата в США,

с помощью которых фирма «Sandoz» надеялась получить регистрацию FDA[**]. Когда же случилось несчастье в Финляндии (16 больных погибли из-за вызванного клозапином агранулоцитоза; ныне мы знаем, что северные народы гораздо более чувствительны генетически к этому ПЭ, чем центрально- и южноевропейские или чем американцы). Руководство «Sandoz» решило отозвать свое заявление на получение разрешения из FDA, изъять клозапин с нескольких других рынков и рассматривала возможность полного прекращения его производства. Н. Кляйн наряду с несколькими другими американскими и европейскими врачами, понявшими важность и уникальность этого препарата, его удивительные антинегативные свойства, высокую эффективность при ТРШ и тот факт, что он не вызывает ЭПС и ПД, приложил огромные усилия для того, чтобы убедить фармацевтическую компанию ни в коем случае не прекращать выпуск препарата. Более того, Н. Кляйн добился, чтобы, несмотря на отсутствие у клозапина регистрации FDA, ему и его институту было позволено продолжать в небольших объемах экспериментально лечить им больных с ПД, вызванными другими АП, или с ТРШ. Это дало шанс на нормальную жизнь сотням тысяч больных ТРШ и ПД [Healy, 2004].

После громкого успеха, который принесло Н. Кляйну и его соавторам исследование действия резерпина на больных шизофренией, случилось еще одно открытие, сделавшее Н. Кляйна и его коллег известными во всем мире. В то время только начали появляться первые эффективные синтетические противотуберкулезные препараты. Стрептомицин был открыт ранее, но возникли и устойчивость туберкулезных микобактерий к нему, и проблемы, связанные с его применением, такие как нарушения слуха и повреждение вестибулярного аппарата и почек, и это вызвало необходимость разрабатывать новые противотуберкулезные средства. Среди проходивших испытания были и два соединения ГИНК — изониазид и ипрониазид. Эти препараты в самом деле оказались эффективными при туберкулезе (изониазид применяется до сих пор). В 1952 г., через год после появления на рынке изониазида, смертность от туберкулеза в США упала

[**] Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (англ. *Food and Drug Administration, FDA*) — агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США, один из федеральных исполнительных департаментов. Занимается контролем качества пищевых продуктов, лекарственных препаратов, косметических средств, табачных изделий и некоторых других категорий товаров, а также контролирует соблюдение законодательства и стандартов в этой области.

до 4 смертей на 100 тыс. жителей. Однако в процессе испытаний обнаружилось, что эти соединения не только являются эффективными противотуберкулезными препаратами, но и дополнительно улучшают настроение и самочувствие больных туберкулезом, повышают их жизненный тонус и энергию и дают своеобразное чувство довольства и благополучия, сопряженное со снижением тревожности [Healy, 2004]. Фтизиатры сначала не понимали причин происходящего, приписывая этот эффект улучшению общего соматического состояния пациентов, уменьшению туберкулезной интоксикации, прекращению лихорадки. Однако наблюдаемый эффект изониазида и ипрониазида был слишком велик, чтобы объяснить его только лишь соматическим улучшением (тем более что, как показал последующий анализ статистики, подобное действие наблюдалось вне зависимости от наличия или отсутствия влияния на туберкулезные поражения). Когда в 1953 г. фотограф «Associated Press» опубликовала серию снимков из туберкулезного санатория в Нью-Йорке, где в то время проходили клинические испытания изониазида и ипрониазида, многие были поражены тем, что столь тяжелые больные (которых раньше, до появления производных ГИНК, считали практически смертниками) улыбались фотографу, смеялись, шутили, танцевали. Эйфоризирующий эффект производных ГИНК был столь выраженным, что некоторые пациенты даже, по-видимому, испытывали лекарственно индуцированные гипомании [Healy, 2004].

Эти наблюдения натолкнули Н. Кляйна на мысль исследовать эффективность ипрониазида в качестве АД при депрессивных состояниях в психиатрии. Вдохновившись увиденным на снимках в туберкулезном санатории в Нью-Йорке, Н. Кляйн и его коллеги по открытию Гарри П. Люмер и Джон Сандерс взяли для своего пилотного исследования в возглавляемом Н. Кляйном исследовательском отделении государственной психиатрической больницы Роклэнд 17 сильно заторможенных, недоступных контакту, аутистичных или глубоко дефектных пациентов с тяжелой формой шизофрении и 7 пациентов с депрессией [López-Muñoz, Alamo, 2009]. Всем участникам исследования давали ипрониазид в дозе 50 мг 3 раза в день. При этом около 70% пациентов с депрессией испытали существенные улучшения состояния: у них наладились аппетит, сон, нормализовалась масса тела, появился интерес к окружающим людям, обстановке, к общению с другими пациентами и персоналом, к себе и соблюдению личной гигиены, улучшилось общее самочувствие, стало больше энергии и сил [Loomer et al., 1959]. Эти результаты Н. Кляйн

доложил на ежегодном собрании АПА, проводившемся в Сиракузах, но тогда они не привлекли большого внимания коллег, которые не поняли важность открытия. Из-за скептицизма, с которым столкнулся Н. Кляйн после этого доклада, публикация результатов его исследования была отложена на целый год. Интересно отметить, что Н. Кляйн, подобно многим известным врачам прошлого, не ограничился изучением действия ипрониазида на пациентов, а испробовал этот препарат на себе самом, подробно описав его эйфоризирующий, стимулирующе-энергизирующий и противотревожный эффект [Shorter, 2005]. Важно отметить, что, хотя ипрониазид в целом не был эффективен у больных шизофренией, а у части даже привел к ухудшению с нарастанием возбуждения, усилением бреда и галлюцинаций, некоторые пациенты неожиданно испытали улучшение, стали активнее, общительнее и контактнее, а у больных с кататонией купировалась кататоническая симптоматика. Это позже привело Н. Кляйна к формулировке концепции психозов, отвечающих и не отвечающих на АД, и к предположению, что у некоторых больных, возможно, имели место нераспознанное коморбидное депрессивное расстройство или неправильная постановка диагноза шизофрении [Healy, 2004].

К тому времени уже было известно и о существовании в нашем организме ферментов, и об их высокой специфичности и способности катализировать только определенные биохимические реакции. Кроме того, уже были идентифицированы некоторые из этих ферментов, в том числе катализирующие разрушение моноаминов и названные моноаминоксидазами. И довольно скоро после открытия Н. Кляйна было обнаружено, что изониазид и ипрониазид являются сильными ИМАО. Так впервые был установлен точный механизм действия одного из ранних психотропных препаратов. Это имело огромное морально-психологическое значение для психиатров и психофармакологов, так как механизмы действия АП довольно долгое время (до формулирования «дофаминовой гипотезы шизофрении») оставались непонятными. Точно так же неясными были механизмы действия ТЦА до открытия обратного синаптического захвата моноаминов и ингибирующего влияния ТЦА на этот процесс. Выявление ингибирования МАО ипрониазидом и изониазидом мгновенно сделало психофармакологию из эмпирической области знаний, основанной на клинических сведениях о том, что тот или иной препарат помогает, настоящей солидной наукой со своей теоретической базой. Значение этого трудно переоценить: именно данное открытие способствовало

и привлечению в новую, зарождавшуюся науку массы молодых, горящих энтузиазмом ученых, и резкому увеличению финансирования психофармакологических исследований [Healy, 2004].

Свой отчет о первом успешном РКИ ипрониазида и изониазида, ранее представленный на ежегодном собрании АПА в Сиракузах, Н. Кляйн в мае того же года доложил Комитету по ассигнованиям Сената Конгресса США, что немало помогло убедить членов Комитета увеличить бюджетную поддержку психофармакологических исследований [Kline, 1984]. Термина АД еще не существовало, вернее, он еще не был общепринятым, и Н. Кляйн предложил понятие «психоэнергизирующий препарат» для обозначения действия этой группы лекарств [Loomer et al., 1957].

Работу о клиническом применении ИМАО для лечения депрессий Н. Кляйн опубликовал в июне 1958 г. в журнале по клинической и экспериментальной психопатологии [Kline, 1958]. За это свое открытие он в 1964 г. был награжден второй в своей жизни премией Ласкера, став, таким образом, единственным за всю историю существования этой награды ее двукратным лауреатом [Shorter, 2005]. Напомним, что премию Н. Кляйн получил в 1957 г. за открытие антипсихотического эффекта резерпина, а уже в 1964 г. был награжден повторно за доказательство эффективности ИМАО (ипрониазида и изониазида) при лечении депрессий [Blackwell, 2013].

По маркетинговым соображениям фирма, производившая изониазид, решила не добиваться его регистрации FDA в качестве АД и не проводить дальнейших необходимых для этого исследований его эффективности при депрессиях. Таким образом, формально изониазид остался противотуберкулезным средством, хотя, как сегодня известно, его эффективность при лечении депрессий вовсе не была ниже, чем эффективность ипрониазида. Фирма «Ф. Хоффманн–Ля Рош», производившая ипрониазид, решила «строго наоборот»: отозвав свое первоначальное заявление для регистрации ипрониазида в качестве противотуберкулезного средства (хотя он в этом качестве ***был*** эффективен, и тоже не меньше, чем конкурент, изониазид), приняла решение проводить дальнейшие исследования препарата уже в качестве АД. Стоявшие за этим соображения опять-таки были чисто маркетинговыми и имиджевыми (фирма желала, чтобы рынки ипрониазида и изониазида никак не пересекались, справедливо полагая, что трудно будет одновременно продавать один и тот же препарат и как АД, и как противотуберкулезное средство, и что это будет порождать недоумение и непонимание и у пациентов, и у врачей) [Healy, 2004].

Проведенные при активном участии Н. Кляйна многоцентровые регистрационные испытания ипрониазида при депрессиях, соответствовавшие строгим правилам FDA (большая выборка пациентов, плацебо-контроль и др.), завершились успешной его регистрацией в качестве АД в 1957 г. под торговым названием Марсилид. Всего лишь через год сотни тысяч пациентов с депрессиями по всей стране начали получать лечение новым АД, что позволило им достичь ремиссии и вернуться в общество. Даже в тот период, когда ипрониазид еще рассматривался в качестве потенциального нового противотуберкулезного препарата, после сообщения Н. Кляйна психиатры стали использовать его *off-label* (т.е. не по прямому назначению), и более 400 тыс. пациентов получили лечение им в первый год после сообщения, с хорошими результатами. Это привело к тому, что и другие фирмы захотели «откусить свой кусочек пирога» от зарождавшегося рынка АД. Довольно быстро путем несложных модификаций молекулы ипрониазида с сохранением ядра (ГИНК) фармацевтические компании разработали другие так называемые гидразиновые ИМАО: изокарбоксазид, ниаламид, фенелзин. Они применяются до сих пор. Затем было обращено внимание на то, что известный с 1937 г. амфетамин помимо прочих своих характеристик обладает также свойствами слабого ИМАО. Модификация молекулы амфетамина породила первый не гидразиновый ИМАО — транилципромин [Healy, 2004]. Сам же родоначальник этой группы АД, ипрониазид, позднее был отозван фирмой «Ф. Хоффманн–Ля Рош» с рынка США, после того как обнаружилась его гепатотоксичность — способность причинять вред печени у некоторых пациентов с изначальной к тому предрасположенностью [Gruson, 1983]. Поражения печени иногда бывали тяжелыми, вплоть до фатального острого некроза или цирроза, но чаще развивался лекарственный гепатит или бессимптомное повышение трансаминаз. Гепатотоксичность является общим свойством всех гидразиновых ИМАО, в том числе применяемых по сей день изокарбоксазида, ниаламида и фенелзина, но в разной степени. Сегодня известно, что гепатотоксичность ипрониазида была не настолько велика: по сравнению с ныне применяемыми ИМАО она была больше, но не существенно, и при адекватном мониторинге функции печени в процессе лечения (АЛТ) ее можно было бы избежать или предупредить. Таким образом, отзыв препарата с рынка был, по сути, обусловлен опасением судебных исков, а не сугубо медицинскими причинами [Healy, 2004].

Положительное воздействие ипрониазида на депрессивные состояния привело к тому, что компания «Ф. Хоффманн–Ля Рош» заинтересовалась другими возможными сферами применения препарата, в том числе соматическими. Действительно, было уже известно, что необратимые ИМАО оказывают гипотензивное действие, понижают содержание холестерола и триглицеридов в крови, улучшают липидный профиль крови, оказывают коронарорасширяющее, антиангинальное (антиишемическое) действие. В этой связи фирма «Ф. Хоффманн–Ля Рош» в ноябре 1957 г. спонсировала симпозиум по изучению биохимических и клинических аспектов применения ипрониазида и других ИМАО. На этом симпозиуме обсуждались потенциальная эффективность и применимость данной группы препаратов при лечении не только депрессий, но и таких соматических заболеваний, как гипертоническая болезнь, атеросклероз сосудов, стенокардия, ИБС) [López-Muñoz, Alamo, 2009]. Забегая вперед, отметим, что, хотя при гипертонической болезни и атеросклерозе сосудов ИМАО распространения не получили, при лечении ИБС они применялись достаточно широко наряду с нитратами, а позже и антагонистами кальция и бета-блокаторами и входили в официальные рекомендации Американской кардиологической ассоциации по лечению ИБС, до того как была осознана опасность даже небольших «тираминовых кризов» в кардиологической популяции [Healy, 2004]. Впрочем, существовало и такое мнение, что эта опасность была намеренно преувеличена производителями новых дорогих и патентованных антагонистов кальция и бета-блокаторов с целью устранить такого дешевого (потерявшего к тому времени патентную защиту) конкурента, как фенелзин [Healy, 2004].

Если касаться только психиатрии, то в рамках одного лишь упомянутого симпозиума было представлено 8 исследований, в которые вошли суммарно более 300 пациентов, страдавших от различных психических расстройств, преимущественно депрессий, и во всех были получены положительные результаты [López-Muñoz, Alamo, 2009]. Однако после появления первых сообщений о возможной гепатотоксичности ипрониазида фирма «Ф. Хоффманн–Ля Рош» свернула финансирование программы по продолжению его изучения. В результате, когда проект Н. Кляйна по дальнейшему исследованию антидепрессивного эффекта ипрониазида был уже в самом разгаре, его группа столкнулась с большими финансовыми и техническими трудностями, потеряв поддержку компании [Healy, 1997]. Тем не менее Н. Кляйн не отступился от своей идеи, и проект был завершен буквально на

энтузиазме его участников. Отметим также, что Н. Кляйн всю оставшуюся жизнь был одним из «адвокатов» ИМАО, справедливо указывая, что их назначают необоснованно редко — реже, чем они того заслуживают, и отмечая их высокую эффективность при лечении ТРД, а также их в целом хорошую переносимость и необоснованный страх перед «сложностями тираминовой диеты». Кроме того, Н. Кляйн позднее, изучая антидепрессивный эффект ИМАО в сопоставлении с ТЦА, сумел показать, что ИМАО более эффективны при так называемых атипичных депрессиях и депрессиях с коморбидными тревожными расстройствами, тогда как ТЦА — при классических меланхолических депрессиях. Эти выводы наряду с работами Роланда Куна и Поля Кильхольца заложили основы для дифференцированного применения АД при разных формах депрессий — подхода, чуть было не уничтоженного в 1980-е годы с появлением СИОЗС и концепции «препаратов первой линии, подходящих буквально всем» и вновь возрождающегося сегодня [Healy, 2004].

Позже между тремя участниками первых исследований антидепрессивного эффекта изониазида и ипрониазида Н. Кляйном, Гарри П. Люмером и Джоном Сандерсом начался конфликт из-за того, кому в действительности принадлежит честь первооткрывателя и кому на самом деле должна была достаться премия Ласкера. Суть претензий Гарри Люмера и Джона Сандерса сводилась к тому, что хотя они работали в одной с Н. Кляйном клинике и были участниками одного с ним проекта, они наблюдали улучшение от применения ипрониазида у нескольких пациентов с кататонией (не с депрессией), и это было раньше, чем Н. Кляйн сформулировал свои выводы об антидепрессивных свойствах этих лекарственных средств. Дело дошло до суда, который тянулся много десятилетий [Healy, 2004]. Только 26 марта 1981 г. Верховный апелляционный суд США окончательно установил, что именно Н. Кляйн должен считаться первооткрывателем антидепрессивного эффекта изониазида и ипрониазида [Sandler, 1990].

В 1959 г. Н. Кляйн предложил для характеристики хлорпромазина и резерпина, а также других подобных препаратов термин «атарактики», или «большие транквилизаторы» (в противоположность «малому транквилизатору», мепробамату, который недавно появился). При этом он подчеркивал, что важным свойством «атарактиков», или «больших транквилизаторов», является их способность не только снимать тревожность, но и «высвобождать из хаоса и путаницы» психотических пациентов, упорядочивать их поведение и мысли [Kline, 1959]. Он также заявил, что уникальным свойством препаратов этой

группы является их способность «устранять, уменьшать или ослаблять различные психические симптомы, прежде всего симптомы психоза» [Kline, 1959]. Кроме того, Н. Кляйн дал также свою характеристику той группы препаратов, которая позже стала известна как АД. Он предложил отличать их от амфетаминоподобных препаратов группы ПС (амфетамин, метамфетамин, метилфенидат), которые тогда уже были известны. Препараты группы ПС обладали способностью приводить к психомоторному возбуждению и быстро, непосредственно в момент начала действия, повышать настроение, нередко выше нормы, вызывая при этом выраженную эйфорию. Они даже предлагались ранее в качестве экспериментальной модели маниакального состояния на животных (модель, которая была в итоге принята и принимается до сих пор). В отличие от ПС, лекарственные средства группы ИМАО, которые Н. Кляйн называл «психоэнергизирующими препаратами», «психическими энергизаторами» и которые до него тоже нередко именовали «стимуляторами», порождая тем самым путаницу в терминологии [Crane, 1956], не обладали способностью быстро, мгновенно повышать настроение и обычно не вызывали эйфории, но были способны улучшить настроение у депрессивных больных при курсовом применении [Kline, 1959].

Помимо своих двух главнейших открытий — антидепрессивного эффекта ИМАО и антипсихотического действия резерпина — Н. Кляйн также участвовал во множестве важных психофармакологических исследований, в частности в первых в США РКИ пролонгированных АП — модитена (фторфеназина энантата) и модеката (фторфеназина деканоата). Последний и сегодня применяется под названием модитен-депо [Healy, 2004]. Н. Кляйн был также активным сторонником терапии пролонгированными АП как более удобной, но после появления первых сообщений о суицидах на фоне их применения призвал к осторожности. В 1970-х годах, после своей первоначальной резко негативной реакции на сообщение Росса Балдессарини и соавторов о том, что АП способны вызывать необратимую ПД***, Н. Кляйн осознал свою неправоту и много сделал для понимания врачебным сообществом опасности этого ПЭ и вредности неумеренного увлечения

*** Сначала Н. Кляйн резко отрицал подобную возможность, справедливо указывая, что у многих больных шизофренией такие дискинезии наблюдаются и без всякого лечения, а также на то, что выводы, является ли наблюдаемое состояние поздней дискинезией или временными «дискинезиями отмены», можно делать лишь спустя несколько месяцев после окончания применения препарата.

высокими дозами АП. Он также провел исследование, показавшее, что 7,5–10 мг галоперидола дают лучший эффект и приводят к более быстрой выписке больных, чем 20, 40 и 50 мг [Healy, 2004]. Эта работа имела большое влияние на прекращение практики «быстрых нейролептизаций», «химиошоков» и «галоперидоловых наркозов». За два года после появления этой статьи Н. Кляйна [Shopsin, Kline, 1981] смертность от ЗНС в США снизилась в 4 раза [Healy, 2004].

Помимо этого Н. Кляйн наряду с датчанином Могенсом Шу и еще несколькими энтузиастами из разных стран был также одним из активных инициаторов внедрения предложенного Джоном Кейдом использования лития для лечения и профилактики фаз при БАР, а также показал его потенциальную полезность при алкоголизме, особенно запойной, дипсоманической его форме [Blackwell, 2013]. Поскольку соли лития являются природными соединениями, они не могли быть запатентованы ни в США, ни в Европе и были очень дешевы, вследствие чего ни одна из фирм не была заинтересована в их производстве и распространении. И если в Европе препараты лития, официально не зарегистрированные, тем не менее применялись, то в США в силу различий регулирующего законодательства с европейским ситуация с использованием лития в терапии БАР и алкоголизма была куда более печальной. Если бы не активность Н. Кляйна, много сделавшего для популяризации лития в психиатрии и организовавшего давление на FDA со стороны врачей и пациентов, то литий так и остался бы «орфанным лекарством» и не получил бы регистрации FDA даже в 1973 г., когда в Европе он уже давно применялся [Healy, 2004].

Н. Кляйн был не только активным ученым, организатором клинических исследований и лоббистом методов лечения, которые считал полезными и важными (например, литием, клозапином, резерпином, пролонгированными АП, ИМАО), но также популяризатором психиатрии и публицистом на околопсихиатрические темы. За свою жизнь Н. Кляйн подготовил более 500 публикаций, которые были обращены как к медикам, так и к широкой общественности [Blackwell, 2013]. Он часто появлялся на радио и телевизионных ток-шоу в качестве гостя, пытаясь просветить широкую публику о природе психических заболеваний и современном состоянии научных исследований в психиатрии. Его Роклэндский исследовательский центр был одним из примеров настоящей, неангажированной науки и послужил основой для зарождения ECDEU — проекта независимых от фармкомпаний клинических исследований [Healy, 2004]. Его книга «От грусти к радости» («From sad to glad») о депрессиях и АД для широкой публики стала

бестселлером [Blackwell, 2013]. В 1955 г., выступая перед Конгрессом США, Н. Кляйн убедительно доказал необходимость федеральной поддержки исследований в области психофармакологии. Благодаря яркому и убедительному докладу Н. Кляйна в скором времени в казну Национального института психического здоровья (NIMH) начали поступать крупные суммы, федеральное финансирование исследований в области психофармакологии в тот период увеличилось в 55 раз! Нет никаких сомнений, что выдающийся вклад Н. Кляйна в развитие психиатрической науки наряду с его лоббистскими и просветительскими усилиями резко ускорили всеобщее принятие биологической психиатрии и психофармакологии в то время, когда в американском профессиональном сообществе безраздельно царствовал психоанализ [Shorter, 2005].

Н. Кляйн был основателем и первым директором Международного комитета по борьбе с психическими заболеваниями под эгидой ВОЗ [Blackwell, 2013]. В этом качестве он консультировал руководство ВОЗ и посвятил много времени и усилий тому, чтобы содействовать улучшению лечения психических заболеваний в развивающихся странах [Blackwell, 2013]. Он часто путешествовал и потратил много сил и времени на создание и посещение клиник и программ по охране психического здоровья в других частях света. Н. Кляйн был одним из основателей Американской коллегии нейропсихофармакологии — ACNP (1961) и его шестым президентом (1967) [Blackwell, 2013].

В 1960 г. Н. Кляйн и Манфред Клайнс ввели термин «киборг». Н. Кляйн справедливо полагал, что компьютеры могут быть использованы в крупномасштабных эпидемиологических исследованиях и для оптимизации администрирования сложных медицинских учреждений. В 1968 г. он установил один из первых компьютеров в государственной больнице Роклэнд для содействия исследованиям [Blackwell, 2013]. В том же году курировал установку главного вычислительного компьютера и открытие вычислительного центра в Роклэнде по программе, финансируемой федеральным правительством. Он возглавлял разработку многих компьютеризованных медицинских систем, что привело к улучшению ухода за пациентами.

Работы Н. Кляйна в области психофармакологии помогли революционизировать лечение психических заболеваний. Он особенно интересовался биохимическими и эндокринологическими основами и социальными компонентами этих расстройств. Благодаря открытию Н. Кляйном первых АД (ИМАО) и исторически первого АП резерпина стала возможной нормальная жизнь многих пациентов,

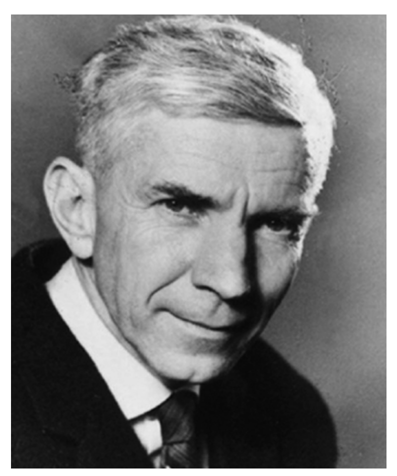
ранее считавшихся неизлечимыми. Это дало многим людям, страдавшим психическими заболеваниями, возможность жить дома, самостоятельно ухаживать за собой и обеспечивать свои жизненные потребности, лечиться в амбулаторном режиме, вести продуктивную и насыщенную жизнь и даже работать [Gruson, 1983]. Доктор Н. Кляйн часто говорил, что именно развитие психофармакологии помогло уменьшить презрение общественности к психически больным и их стигматизацию, отторжение и непонимание их проблем. Он говорил: «Тот факт, что психическая болезнь лечится с помощью лекарств, как-то гарантирует в общественном сознании, что это настоящая, подлинная болезнь» [Gruson, 1983]. «Доктор Н. Кляйн больше, чем любой другой психиатр, сделал для одной из величайших революций, которые когда-либо произошли в уходе и лечении психически больных, — было сказано при вручении ему второй премии Ласкера в 1964 г. — Буквально сотни тысяч людей теперь ведут продуктивную, нормальную жизнь благодаря открытиям доктора Н. Кляйна, людей, которые до этого были в отчаянии и разочаровании» [Gruson, 1983]. Работы Н. Кляйна были признаны важными вехами в открытии новой эры в психиатрии — эры психофармакологии.

Натан Кляйн трагически погиб в возрасте 66 лет, 11 февраля 1983 г., после операции на открытом сердце в связи с аневризмой аорты [Blackwell, 2013].

Литература

1. Blackwell B. Nathan S. Kline. International network for the history of neuropsychopharmacology, 2013.
2. Crane G.E. Further studies on iproniazid phosphate // Journal of Nervous and Mental Disease. 1956. Vol. 124. P. 322–331.
3. Gruson L. Nathan Kline, developer of antidepressants, dies // The New York Times. 1983. February 14. P. 10–11.
4. Healy D. The antidepressant era. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1997.
5. Healy D. The creation of psychopharmacology. Cambridge, MA: Harvard University Press, 2004.
6. Kline N.S. Clinical experience with iproniazid (Marsilid) // Journal of clinical and experimental psychopathology. 1958. Vol. 19. No. 2. Suppl. 1. P. 72–78; discussion 78–79.
7. Kline N.S. Factors in depression. New York: Raven Pr, 1974.
8. Kline N.S. From sad to glad: Kline on depression. New York: Putnam,1974.

9. Kline N.S. Monoamine oxidase inhibitors: An unfinished picaresque tale // Discoveries in biological psychiatry / Ed. by F.J. Ayd, B. Blackwell. Baltimore: Ayd Medical Communications, 1984. P. 194–204.
10. Kline N.S. Psychopharmaceuticals: Effects and side effects // Bulletin of the World Health Organisation. 1959. Vol. 21. P. 397–410.
11. Kline N.S., Angst J. Psychiatric syndromes and drug treatment. New York: Aronson, 1979.
12. Kline N.S., Orangeburg, N.Y. Depression: Its diagnosis and treatment — lithium: The history of its use in psychiatry // Modern Problems of Pharmacopsychiatry. 1969. No. 3. P. 92.
13. Loomer H. P., Saunders J.C., Kline N.S. A clinical and pharmacodynamic evaluation of iproniazid as a psychic energizer // Psychiatric Research Reports. 1957. Vol. 8. P. 129–141.
14. Loomer H.P., Saunders J.C., Kline N.S. Iproniazid, an amine oxidase inhibitor, as an example of a psychic energizer // Congress Recordings. 1957. P. 1382–1390.
15. López-Muñoz F., Alamo C. Monoaminergic neurotransmission: The history of the discovery of antidepressants from 1950s until today // Current pharmaceutical design. 2009. Vol. 15. No. 14. P. 1563–1586.
16. Sandler M. Monoamine oxidase inhibitors in depression: History and mythology // Journal of Psychopharmacology. 1990. Vol. 4. No. 3. P. 136–139.
17. Shopsin B., Kline N. Treatment of outpatients with high doses of haloperidol // Acta psiquiatrica y psicologica de America latina. 1981. Vol. 27. No. 3. P. 236.
18. Shorter E. A historical dictionary of psychiatry. Oxford: Oxford University Press, 2005.



Роланд Кун (Roland Kuhn)
(1912–2005)

РОЛАНД КУН — РОДОНАЧАЛЬНИК СОВРЕМЕННОЙ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ ДЕПРЕССИЙ

Роланд Кун родился в Швейцарии в небольшом городке Бьене недалеко от Берна 4 марта 1912 г. [Healy, 2006] в семье с местными корнями и медицинскими традициями. Известно, что предки его матери основали детскую больницу в городе, где он родился [Tondo, 2012], а его отец и дед были книготорговцами и издателями. Р. Кун изучал медицину на медицинском факультете Бернского университета, а также получал академическое образование в Париже [Cahn, 2006]. Р. Кун успешно окончил обучение на медицинском факультете в 1937 г., написав выпускную работу на тему, посвященную проблеме экскреции йода у больных с кретинизмом [цит. по Tondo, 2012]. Ведущей фигурой в Швейцарии, а именно в Берне, в области психиатрии в то время был Якоб Клоэзи, который считался изобретателем методики использования пролонгированного сна при лечении психических болезней. Именно у него Р. Кун проходил обучение по психиатрии в 1937–1939 гг., стажируясь в его психиатрической клинике

в Берне [Ban, 2006]. В 1939 г. Р. Кун был назначен заместителем директора психиатрической больницы г. Мюнстерлингена в швейцарском округе Тургау, которая находилась на берегу озера Констанс [Ban, 2006].

Психиатрическая больница, в которой работал Р. Кун, была достаточно большой: в ней могли содержаться до 700 коечных пациентов и еще больше — получать амбулаторное лечение [Healy, 2006]. Впоследствии Р. Кун стал директором этой клиники и находился в данной должности с 1970 по 1980 г., после чего ушел на пенсию [Cahn, 2006]. Забегая вперед, отметим, что Р. Кун проработал в этой больнице всю свою трудовую жизнь, неоднократно отказываясь от более престижных назначений. В частности, известно, что ему предлагали место заведующего кафедрой психиатрии Университета Вюрцбурга, но он предпочел остаться в Мюнстерлингене [Tondo, 2012].

Предпосылки для открытия первого антидепрессанта в качестве фармакологического агента

В середине 50-х годов прошлого века бюджет больницы, где работал Р. Кун, был очень ограниченным, и денег на закупку лекарств (в особенности только что появившегося и очень дорогого хлорпромазина) катастрофически не хватало. В связи с этим Р. Кун обратился в фирму, производившую хлорпромазин, «Geigy Pharmaceuticals» (сегодня это часть компании «Новартис»), уже тогда, в середине 1950-х годов, бывшую одной из крупнейших швейцарских фармацевтических компаний со штаб-квартирой в Базеле [Ban, 2006], с просьбой предоставить ему на апробацию новые АП, которые он мог бы бесплатно, в рамках клинических испытаний, опробовать в своей больнице на пациентах с шизофренией и другими психозами [Cahn, 2006]. Судьба распорядилась таким образом, что примерно в это же время Роберт Доменьос, начальник отдела фармакологии этой компании, был сильно заинтересован в поиске новых аналогов и производных фенотиазина, чтобы повторить успех, который имел хлорпромазин при лечении шизофрении [Healy, 2000]. С этой целью «Geigy Pharmaceuticals» вернулась к рассмотрению различных соединений из своей старой коллекции веществ, относившихся к группе производных иминодибензила (другого трициклического соединения, очень похожего на фенотиазин и отличающегося всего одним атомом в среднем кольце), родоначальник которой, сам иминодибензил, был впервые

синтезирован еще в 1898 г. [Tondo, 2012]. Одно из первых производных иминодибензила, синтезированное в начале XX в., было широко известным ныне красителем — метиленовым синим. Первоначально фирма не имела представления о том, что этот препарат можно применять в медицине, и позиционировала данное вещество исключительно в качестве красителя для химической и текстильной промышленности. Однако в дальнейшем, основываясь на идее о том, что некоторые красители могут лучше проникать в клетки микроорганизмов, чем другие, и могут быть токсичными для них, ученые предложили лечить метиленовым синим такие инфекционные заболевания, как малярия. Это действительно оказалось эффективным, и метиленовый синий в комбинации с хинином применял, в частности, Юлиус Вагнер-Яурегг при купировании малярии, которую он прививал своим больным для лечения нейросифилиса (прогрессивного паралича). Кроме того, метиленовый синий оказался эффективным восстановителем и в этом качестве внутривенно в растворах с глюкозой («Хромосмон») успешно применялся при отравлениях цианидами, сильными окислителями, метгемоглобинообразователями.

Среди других 42 производных иминодибензила, синтезированных химиками «Geigy Pharmaceuticals», одно соединение, G-22150, было выбрано ими для дальнейших испытаний в качестве потенциального аналога хлорпромазина, АП и снотворного средства. Приблизительно на этом этапе в компанию и обратился Р. Кун [Tondo, 2012]. «Geigy Pharmaceuticals» ответила положительно на его просьбу и выделила ему некоторое количество G-22150 для апробации на его пациентах [Tondo, 2012]. В марте 1955 г. Р. Кун заявил компании, что данный препарат не только имеет серьезные ПЭ и абсолютно неэффективен при лечении шизофрении, но, более того, у многих больных на его фоне наблюдалось ухудшение состояния [Baldessarini, Willmuth, 1968]. Сегодня мы знаем, что ухудшение у психотических пациентов при лечении АД, особенно стимулирующего типа действия, не является редкостью и связано с провокацией маниакальных и гипоманиакальных состояний или обострением психоза, усилением бессонницы и раздражительности. Но тогда этого еще не знали, более того, самого класса АД еще не существовало, да и просто мысль о фармакотерапии депрессий, в отличие от представлений о возможности такого лечения шизофрении, еще не созрела в научных кругах.

В начале 1956 г. Р. Кун вновь обратился в «Geigy Pharmaceuticals» и сообщил, что он бы хотел выбрать для испытаний другое вещество, G-22355, из их обширной фарматеки производных иминодибензила,

насчитывавшей по крайней мере 40 различных веществ трициклической структуры. Основанием для интереса Р. Куна к G-22355 стало то, что структура его боковой цепи была очень похожа на структуру боковой цепи хлорпромазина, отличалось только ядро: иминодибензильное вместо фенотиазинового. В этой связи Р. Кун предположил, что данное соединение может иметь фармакологические особенности, сходные с таковыми у хлорпромазина, и тоже быть эффективным АП.

Компания «Geigy Pharmaceuticals» согласилась с аргументами Р. Куна, заменила G-22150 на G-22355 в своей программе испытаний и выдала Р. Куну это запрошенное им вещество на апробацию. Он назначил его в общей сложности около 300 пациентам с разными диагнозами [Tondo, 2012]. Как и в случае с предыдущим веществом, этот препарат не только оказался неэффективным при лечении шизофрении, но и часто вызывал у больных ухудшение состояния, обострение психозов [Ban, 2006]. Однако Р. Кун был очень внимательным клиницистом и достаточно быстро заметил, что воздействие G-22355 на больных шизофренией нередко сопровождается повышением настроения вплоть до развития тяжелых маниакальных состояний, и это подтолкнуло его к мысли попробовать применить препарат именно у депрессивных больных [Cahn, 2006]. Он решил использовать G-22355 у одной из своих пациенток с тяжелой эндогенной депрессией. Сохранились данные, что именно 18 января 1956 г., спустя 2 недели от начала применения G-22355, Р. Кун зафиксировал у больной отчетливый антидепрессивный эффект [Ban, 2006].

Воодушевленный этим первым успехом, он решил, что находится на верном пути, и немедленно применил препарат еще у двух пациенток с тяжелой эндогенной депрессией, и у обеих также получил положительные результаты лечения. Кроме того, во всех трех случаях прекращение терапии G-22355 привело к быстрому рецидиву депрессивной симптоматики. Это убедило Р. Куна в том, что наблюдаемый эффект препарата не является артефактом или случайным совпадением, и заставило его возобновить лечение этих больных [Ban, 2006]. Впоследствии он применил данное вещество еще у 40 депрессивных пациентов в своей клинике и получил положительный эффект у 2/3 из них (что примерно соответствует и сегодняшним данным об эффективности АД) [Kuhn, 1996]. По сообщениям Р. Куна, у большинства депрессивных пациентов, пролеченных этим препаратом, симптомы депрессии купировались в течение первых 3 недель, что составляло разительный контраст с традиционным для того времени

многомесячным периодом ожидания спонтанного окончания депрессивной фазы [Cahn, 2006].

Результаты лечения депрессивных пациентов с помощью G-22355 были настолько впечатляющими, что еще задолго до завершения формальной программы испытаний весь персонал клиники, где работал Р. Кун, включая даже средний и младший медперсонал, уже не сомневался, что новый препарат эффективен в терапии депрессии [Healy, 2000].

Внедрение первого антидепрессанта (имипрамина) в клиническую практику и зарождение эры психофармакологии в аффектологии

Первая печатная статья Р. Куна, посвященная лечению депрессивных состояний с помощью G-22355, была опубликована 31 августа 1957 г. в «Швейцарском еженедельном медицинском журнале» [Kuhn, 1957]. Спустя несколько дней, 2 сентября 1957 г., Р. Кун сообщил о своих клинических впечатлениях от применения G-22355 на втором Международном конгрессе по психиатрии, который проходил в Цюрихе. Однако на этом конгрессе, к сожалению, было очень мало слушателей, вследствие чего его сообщение осталось практически не замеченным научной общественностью [Ban, 2006]. Тем не менее д-р Хайнц Леманн, директор находившегося в Монреале (Канада) госпиталя «Дуглас», прочитав эту статью, был весьма впечатлен, сразу же заказал достаточное количество образцов G-22355 из Базеля и, получив их авиапочтой, начал применять для лечения пациентов с депрессией в своей клинике [Cahn, 2006]. Это также дало положительные результаты, и Х. Леманн опубликовал соответствующую статью в журнале Канадской медицинской ассоциации в 1958 г. [Cahn, 2006].

К концу 1957 г. G-22355 был зарегистрирован и разрешен в Швейцарии для клинического применения при лечении депрессий под международным непатентованным наименованием «имипрамин» и фирменным названием Tofranil [Ban, 2006]. Впоследствии он стал родоначальником целой группы препаратов, получивших из-за особенностей своего химического строения (обязательное наличие в молекуле трех соединенных между собой конденсированных колец-гетероциклов, причем с определенными пространственными углами между кольцами в молекуле) общее название — ТЦА. Весной 1958 г. имипрамин уже поступил на рынки других стран Европы. Однако известно, что мгновенного рыночного успеха он не имел [Tondo, 2012].

В отличие от хлорпромазина, который был открыт Жаном Деле в Париже, и ипрониазида, внедренного Н. Кляйном в Роклэнде, недалеко от Нью-Йорка, имипрамин был испытан в психиатрической больнице в небольшой швейцарской деревне. К тому же у Р. Куна не было ни научной степени, ни статуса, как у Ж. Деле и Н. Кляйна. Его даже не пригласили выступить на Конгрессе по нейропсихофармакологии в Риме в 1958 г., где коллеги из Гейдельберга уже делали доклад об имипрамине [Tondo, 2012]. Более того, в конце 1950-х годов в академической психиатрии существовало сильное сопротивление медикаментозному лечению депрессии (в Европе психиатры делали ставку на ЭСТ, а в США — на применение психоаналитических методов).

Тем не менее, несмотря на все трудности и препятствия, работы Р. Куна и внедрение имипрамина в клиническую практику показали принципиальную возможность лечения депрессий медикаментами, что открыло путь для целенаправленного синтеза, исследования и применения других АД [Ban, 2006]. Так или иначе, Р. Кун уже в своих первых публикациях настолько тщательно описал как собственно антидепрессивное действие имипрамина, так и его сопутствующие ПЭ (седативный, стимулирующий, М-холинолитический и др.), что более поздние исследования не добавили ничего нового и радикального в понимании его фармакологических свойств, как показал отчет, опубликованный в 1970 г. [Angst, 1970]. Это еще раз демонстрирует, сколь наблюдательным клиницистом был Р. Кун.

Первый крупный обзор по имипрамину появился в 1965 г. Он основывался на всех имевшихся к тому времени международных исследованиях, которые включали в общей сложности 502 пациентов с депрессией. Авторы этого обзора указывали на улучшение состояния больных, получавших имипрамин, по сравнению с плацебо в 65% случаев [Klerman, Cole, 1965], что соответствует и современным статистическим оценкам эффективности ТЦА (приблизительно две трети пациентов положительно отвечают на терапию).

В 1957 г. Р. Кун женился на своей давней коллеге Верене Гебхарт, которая родила ему трех дочерей и с которой он жил и совместно работал до старости. С 1957 по 1983 г. он был доцентом кафедры психиатрии в Цюрихском университете, где оставался почетным профессором до 1998 г. [Tondo, 2012]. Спустя еще несколько лет после открытия имипрамина Р. Кун снова начал сотрудничать с «Geigy Pharmaceuticals» при синтезе и последующем внедрении в практику первого из ГЦА — мапротилина, зарегистрированного под торговым названием Людиомил [Tondo, 2012].

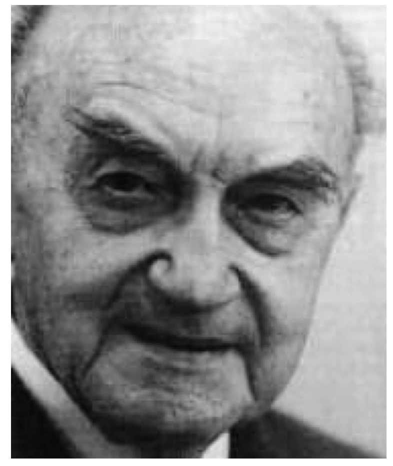
Мапротилин, имевший меньше ПЭ, чем ТЦА, в 1970-е годы был самым продаваемым АД в Европе [Healy, 2006]. Открытие этого препарата с его специфической способностью довольно избирательно блокировать обратный захват норадреналина (по сравнению с ТЦА, неселективно блокировавшими обратный захват и серотонина, и норадреналина) показало принципиальную возможность синтеза эффективных АД, селективно влияющих только на одну из моноаминергических систем, что дало толчок для будущей разработки и внедрения СИОЗС и СИОЗН. Р. Кун много занимался исследованиями левопротилина (оксапротилина, C49–802 BDA), также известного как гидроксимапротилин и являющегося основным активным метаболитом мапротилина. Гидроксимапротилин имеет еще большую селективность к норадреналиновому транспортеру, еще меньше влияния на обратный захват серотонина, меньшее М-холинолитическое и альфа-адреноблокирующее действие, чем исходное соединение. Тем не менее, фирма «Geigy Pharmaceuticals» решила не развивать этот препарат и не пытаться зарегистрировать его в качестве самостоятельного АД, несмотря на положительные доклады Р. Куна [Healy, 2006].

Р. Кун также неоднократно подчеркивал специфичность эффекта ТЦА и ГЦА и указывал, что основным показанием к их применению являются именно эндогенные меланхолические депрессии и что фармакологическое лечение депрессий не противоречит психотерапевтическому, не заменяет и не вытесняет его, поскольку эти методы имеют разные терапевтические ниши (эндогенная депрессия в одном случае, реактивная или невротическая — в другом). Кроме того, Р. Кун был одним из первых, кто осознал важность комплексного подхода в лечении депрессивных расстройств, необходимость присоединения психотерапии на этапе становления ремиссии и неоднократно подчеркивал целесообразность практического сочетания фармакотерапии и психотерапии. При этом в психотерапевтическом плане он отдавал предпочтение экзистенциально-гуманистическому направлению и его синтезу с психоанализом, так называемому экзистенциальному анализу [Tondo, 2012].

За свой вклад в развитие фармакотерапии депрессии Р. Кун был избран почетным доктором медицины Университета Лувена и Базельского университета [Ban, 2006], а за популяризацию экзистенциального анализа как одной из форм психотерапии — почетным доктором философии Сорбонны [Cahn, 2006]. Почти до конца своей жизни Р. Кун был востребован в качестве приглашенного лектора и читал лекции в различных странах. Роланд Кун умер 10 октября 2005 г. в возрасте 93 лет в Щецингене в Швейцарии.

Литература

1. Быков Ю.В. К вопросу о применении длительного наркоза в психиатрии. Доступ: http://psychoreanimatology.org (дата обращения: 07.08.2011).
2. Angst J. Clinical aspects of imipramine // Tofranil. Bern, Stampfli and Cie, 1970.
3. Baldessarini R.J., Willmuth R.L. Psychotic reactions during amitriptyline therapy // Can Psychiatr Assoc J. 1968. Vol. 13. P. 571–573.
4. Ban T.A. In memory of three pioneers // International Journal of Neuropsychopharmacology. 2006. No. 9. P. 475–477.
5. Cahn C. Roland Kuhn, 1912–2005 // Neuropsychopharmacology. 2006. Vol. 31. P. 1096.
6. Healy D. The Psychopharmacologists. Vol. 3. New York: Oxford University Press, 2000.
7. Healy D. Roland Kuhn (1912–2005) // History of Psychiatry. 2006. Vol. 17. No. 2. P. 253–255.
8. Klerman G.L., Cole J.O. Clinical pharmacology of imipramine and related antidepressant compounds // Pharmacological Reviews. 1965. Vol. 17. No. 2. P. 101–141.
9. Kuhn R. The discovery of antidepressants. From imipramine to levoprotiline // Healy D. The Psychopharmacologists. Vol. 2. London: Arnold, 1998. P. 93–118.
10. Kuhn R. The discovery of the tricyclic antidepressants and the history of their use in early years // A History of the CINP. Brentwood, Tn: JM Productions, 1996. P. 425–435.
11. Kuhn R. Über depressives Zustände mit einem Iminodibenzylderivat (G 22355) // Schweizerische Medizinische Wochenschrift. 1957. Vol. 87. S. 1135–1140.
12. Tondo L. Closer looks. Roland Kuhn // Clinical Neuropsychiatry. 2012. No. 9. P. 138–154.



Карл Леонгард (Karl Leonhard)
(1904–1988)

КАРЛ ЛЕОНГАРД: ИСПЫТАНИЕ ВОЙНОЙ И ВКЛАД В МИРОВУЮ ПСИХИАТРИЮ

Карл Леонгард родился 21 марта 1904 г. в семье евангелистского священника в Эдельфельде (Бавария) в Германии [Beckmann, 2012]. Известно, что он был шестым ребенком из одиннадцати детей в семье. До 1923 г. он учился в гуманитарной гимназии в Вайдене (Оберпфальц). Сохранились данные, что К. Леонгард изначально хотел стать юристом, но потом передумал и решил посвятить себя медицине [Петрюк и др., 2014]. Медицине он обучался в Университетах Эрлангена, Берлина и Мюнхена [Rollin, 1989]. Закончив учебу, он стал помощником врача (фельдшером) и в течение короткого времени работал в психиатрической клинике Университета Эрлангена, где ранее проходил обучение еще как студент-медик [Beckmann, 2012]. Начав свою врачебную деятельность под руководством известного немецкого психиатра К. Бонхеффера, К. Леонгард окончательно решил посвятить себя психиатрии. В 1931 г. он перешел работать в больницу «Heil und Pflege Anstalt» в г. Аберзее в Верхней Баварии [Rollin, 1989].

Уже через год он стал главным врачом этой клиники [Петрюк и др., 2014]. В 1931 г. он женился на учительнице Эльфриде Виттлер, которая в дальнейшем родила ему троих детей. Работая в клинике г. Аберзее, он начал изучать клиническую картину дефектной симптоматики при шизофрении («Defekt Schizophrene Krankheitsbilder»). Этой работой он привлек к себе внимание Карла Клейста [Beckmann, 2012]. К 1936 г., когда К. Леонгард перешел на кафедру психиатрии Университета им. Гёте во Франкфурте, которой руководил Карл Клейст, его перу уже принадлежал ряд интересных публикаций, посвященных теме «эпизодических психозов» и «атипичных психозов» в рамках шизофрении [Leonhard, 1931, 1934, 1936]. В 1937 г. он получил звание профессора, а с ней и право начать преподавательскую деятельность [Петрюк и др., 2014]. Это было символом признания его научных заслуг [Beckmann, 2012]. Всю свою последующую научную карьеру вплоть до самой отставки своего учителя, К. Клейста, в 1950 г. К. Леонгард провел в тесном контакте и сотрудничестве с ним [Ungvari, 1994]. В 1944 г. К. Леонгард стал внештатным профессором Франкфуртского университета.

К. Леонгард, как и его учитель К. Клейст, был противником нацистской программы стерилизации, а затем и умерщвления (эвтаназии) психически больных в целях «защиты чистоты арийской расы». Для того чтобы спасти своих пациентов от стерилизации и последующего умерщвления, он перестал ставить им диагнозы таких тяжелых психических заболеваний, как шизофрения и МДП, порой переписывая и подделывая их медицинские документы и истории болезни [Петрюк и др., 2014]. Сохранились данные, что именно благодаря личному участию К. Леонгарда в судьбах своих пациентов в период его работы в университетской психиатрической клинике г. Франкфурта были спасены от смерти множество больных [Beckmann, 2003].

К. Леонгард еще до Второй мировой войны придерживался левых взглядов и с симпатией относился к Советскому Союзу, поэтому, когда после капитуляции вермахта он получил приглашение переехать в социалистическую Восточную Германию и занять должность профессора психиатрии и неврологии Медицинской академии в г. Эрфурте, он с радостью принял это приглашение. Оттуда он в 1957 г. перешел в Университет им. Гумбольдта в Берлине и стал работать в знаменитой клинике Шарите, в которой когда-то работал другой известный немецкий психиатр, Карл Людвиг Бонхеффер. С этой клиникой в дальнейшем были связаны многие годы его жизни и деятельности

[Петрюк и др., 2014]. Позже, в 60-х годах XX в., К. Леонгард разочаровался в «реальном социализме» и хотел вернуться в Западную Германию, однако власти Восточной Германии ему в этом отказали [Петрюк и др., 2014].

После своего выхода на пенсию К. Леонгард полностью посвятил себя научным исследованиям в области психиатрии. Сохранились сведения о том, что он был очень щедр по отношению как к добровольцам для участия в исследованиях, так и к своему персоналу [Rollin, 1989]. Несмотря на свой большой вклад в науку, лишь в последние несколько лет работы он приобрел международное признание. Отчасти такому игнорированию заслуг К. Леонгарда способствовали установившийся между социалистическим Востоком и капиталистическим Западом «железный занавес», взаимное недоверие и ограничение контактов [Rollin, 1989]. Кроме того, работы К. Леонгарда издавались только на немецком языке, и в силу этого в значительной степени игнорировались в американской и британской психиатрии и были малодоступны коллегам из других европейских стран, так как языком международного научного общения был английский [Ungvari, 1994]. Лишь после перевода в 1979 г. монографии К. Леонгарда на английский язык его работы привлекли внимание специалистов из Вашингтонского университета Сент-Луис и других клинико-диагностически, а не психоаналитически ориентированных кафедр психиатрии в США [Beckmann, Lanczik, 1990]. После этого книги и статьи К. Леонгарда были переведены на многие языки и неоднократно переиздавались. В период своей активной деятельности К. Леонгард поддерживал самые тесные связи с советскими психиатрами и принимал активное участие в проводившихся в СССР съездах и конференциях по психиатрии. Многие его работы были переведены на русский язык и опубликованы в Советском Союзе [Петрюк и др., 2012]. К. Леонгард был очень скромным человеком и всегда старался уклоняться от всяких чествований. Все знавшие его отмечали эту скромность, а также доброжелательность, теплоту и уважительное отношение к больным и окружающим [Петрюк, 2012].

В 1984 г., на свое 80-летие, К. Леонгард был награжден орденом «Звезда дружбы народов». Вскоре после своего 84-го дня рождения, 23 апреля 1988 г., К. Леонгард скоропостижно скончался в Берлине [Rollin, 1989]. В 1995 г. сын К. Леонгарда Фолькмар опубликовал автобиографию своего отца под названием «Моя личность, моя жизнь и деятельность» (Meine Person und meine Aufgaben im Leben) [Leonhard, 1995].

Труды Карла Леонгарда

Считается, что К. Леонгард — один из последних представителей поколения специалистов, одинаково хорошо разбиравшихся и в психиатрии, и в неврологии — в науках, начинавшихся как две смежные ветви одной специальности, но с годами все больше отдалявшихся друг от друга [Neumärker, 2008]. К заслугам К. Леонгарда можно отнести введение новых стандартов в клинической диагностике, терапии и исследовании эндогенных психозов. Он также описал типологию нормальных и аномальных типов личности и предложил концепцию личностной акцентуации как состояния, промежуточного между условной «нормой» (хорошо адаптированной личностью) и явной психопатией (явным РЛ). Эта концепция в дальнейшем стала основой изучения им индивидуальных личностных особенностей пациента и разработки им методик индивидуализированной психотерапии неврозов с учетом имеющихся у пациента личностных акцентуаций [Neumärker, 2008]. Кроме того, идеи К. Леонгарда о теоретической и практической возможности, а главное — научной и клинической целесообразности точной топической диагностики различных патологий головного мозга оказали большое влияние на развитие неврологии и нейропсихологии. В частности, данное им с анатомо-топографической привязкой описание таких неврологических нарушений, как афазия, аграфия, апраксия, сохраняет актуальность до настоящего времени [Neumärker, 2008]. Будучи последователем школы К. Клейста и К. Вернике, систематически стремившейся к синтезу нейроанатомии, нейрофизиологии и неврологии с психиатрией, К. Леонгард творчески развивал эти идеи применительно ко многим психическим заболеваниям: шизофрении, аффективным расстройствам, неврозам, расстройствам личности и др., а также к проблемам общей психопатологии и поведения человека [Петрюк и др., 2012]. В области классической клинической психиатрии особенно известны труды К. Леонгарда, касающиеся классификации и клинического описания шизофрении, а также аффективных расстройств. Эти его работы всегда привлекали к себе внимание и до сих пор широко обсуждаются как отечественными, так и зарубежными психиатрами [Петрюк и др., 2012]. В учении о шизофрении по сей день выделяют направление Клейста–Леонгарда. Исходно являясь патоморфологическим, оно в известной мере развивает методологические позиции Мейнерта–Вернике. В соответствии с этими взглядами К. Леонгард, как и его учитель К. Клейст, обосновывал точку зрения на шизофрению как

на гетерогенную группу системных наследственно-дегенеративных заболеваний. Классификационные работы, проводившиеся К. Леонгардом, имели большое значение для последующего создания общепринятой международной системы классификации психических расстройств под эгидой ВОЗ [Perris, 1990]. Его описания и классификация психических заболеваний до сих пор сохраняют актуальность и ценность для исследователей, изучающих психопатологию психотических расстройств [Carroll, 1998].

Одним из важных направлений в работах К. Леонгарда было исследование вопросов шизофренологии и аффектологии (расстройств аффективной сферы). Рассмотрим эти работы подробнее.

Улучшение классификации и диагностики шизофрении

В 1930 г. К. Леонгард представил очень подробное описание галлюцинаторной картины у пациента с постэнцефалитическим паркинсонизмом [Braun, Kornhuber, 2015]. Считается, что наблюдение именно этого случая заложило в дальнейшем основу для предложенной им методики дифференциальной диагностики органических и эндогенных психозов. Затем в период своей работы в клинике Университета Эрлангена К. Леонгард много занимался ведением и отслеживанием состояния пациентов как с острыми эпизодами шизофрении, так и с хроническим течением заболевания [Braun, Kornhuber, 2015]. Это дало впоследствии решающий импульс для создания им классификации и дифференциальной диагностики различных форм и типов шизофрении [Braun, Kornhuber, 2015]. В 1957 г. в своей переведенной на многие языки книге «Разделение эндогенных психозов и их дифференцированная этиология» (*Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie*) [Leonhard, 1957] он представил на основе взглядов нейроанатомической школы К. Клейста и К. Вернике высокодифференцированную систему классификации эндогенных психозов, в которой выделил более 40 их разновидностей [Carroll, 1998].

Кроме того, К. Леонгард разработал собственный метод психотерапии неврозов, базировавшийся на глубоком анализе и учете личностных особенностей пациента и присущих ему акцентуаций. Этот метод психотерапии он назвал «индивидуализированной психотерапией неврозов» [Leonhard, 1965].

Перу К. Леонгарда также принадлежит важная нозологическая классификация шизофрении и шизофреноподобных психозов,

в рамках которой он выделил группу «классически» протекающих, имеющих прогредиентное течение, характеризующихся систематизированным бредом и неизбежно приводящих к нарастанию дефектных явлений форм, которые он назвал «систематической шизофренией», и группу атипичных, периодически или фазно протекающих психозов, характеризующихся более благоприятным течением, отсутствием прогредиентности или слабой прогредиентностью, менее выраженными дефектными явлениями и меньшей тенденцией к их нарастанию со временем и количеством перенесенных приступов, меньшей тенденцией к систематизации бреда и кристаллизации хронической бредовой системы [Петрюк и др., 2012]. К последней группе атипичных, периодических и фазно протекающих шизофреноподобных психозов он относил то, что назвал «несистематической шизофренией», а также циклоидные психозы, которые, по его мнению, отличались от «классических» прогредиентных форм шизофрении синдромальной структурой приступов, характером течения, более благоприятным прогнозом, отсутствием или меньшей выраженностью тенденции к нарастанию дефектных явлений в межприступном периоде, а от МДП — наличием в структуре приступов не только аффективной, но и галлюцинаторно-бредовой симптоматики. Согласно определению К. Леонгарда, при «несистематической шизофрении», к которой он относил, в частности, аффективно насыщенную парафрению и периодическую кататонию, течение болезни приступообразное и более благоприятное, чем при «классической» «систематической шизофрении» [Петрюк и др., 2012]. Проведенные К. Леонгардом изыскания в этой области позже привели к формулировке современной концепции ШАР как заболевания, в некотором смысле (и нейробиологически, и генетически, и по особенностям клинического течения и прогноза, и по тактике лечения) находящегося «между» классической шизофренией и классическим МДП (БАР) [Stahl, 2013].

Таким образом, концепция К. Леонгарда о существовании «третьей болезни», промежуточной между двумя традиционно выделявшимися со времен Э. Крепелина основными формами «больших» психозов — шизофренией и МДП — формы психоза, а именно «циклоидных психозов», «несистематической шизофрении», «циркулярной шизофрении», стала предтечей современной концепции ШАР. Несмотря на это, классификация К. Леонгарда при его жизни не была воспринята современниками и неоднократно подвергалась критике [Петрюк и др., 2012].

К. Леонгард был почетным членом множества международных и национальных научных обществ, в том числе Всесоюзного научного общества невропатологов и психиатров [Петрюк и др., 2012]. Важно упомянуть также, что К. Леонгард предложил метод дифференциальной диагностики детской шизофрении и РДА и подчеркивал, что шизофрения может начаться и развиваться и в детском возрасте, а также то, что эти два расстройства являются лишь внешне сходными, но патогенетически различными (и поэтому, в частности, возражал против нередкого в тогдашней психиатрии автоматического изменения диагноза с РДА на «шизофрению» по достижении пациентом 18-летнего возраста). К. Леонгард при этом также указывал, что шизофрения, начавшаяся в детском возрасте, имеет ряд особенностей клинической симптоматики и течения, в частности, сопровождается нарушениями интеллектуального и эмоционального развития, неполным развертыванием и известной избирательностью в представленности классических для шизофрении синдромов в детском возрасте. Тем не менее К. Леонгард считал возможной постановку такого диагноза и указывал, что он отличается от РАС [Петрюк и др., 2012].

Классификация акцентуаций личности по К. Леонгарду

Одной из важнейших заслуг К. Леонгарда перед мировой и отечественной психиатрией наряду с уже описанным вкладом в изучение различных форм шизофрении и аффективных расстройств стало создание концепции акцентуаций личности как состояний, пограничных между безусловной нормой (особенностями характера человека, укладывающимися в рамки социально принятых в данном обществе норм поведения) и явной патологией — психопатией, или РЛ.

К. Леонгард долгие годы занимался этой проблемой и в итоге выделил десять основных типов акцентуированных личностей и множество промежуточных между ними (смешанных, мозаичных) типов. Он также подробно описал и охарактеризовал весь спектр патохарактерологических расстройств, показав его непрерывность и клиническую динамичность, в частности, то, что под влиянием неблагоприятных внешних обстоятельств человек, ранее считавшийся акцентуированным или даже «нормальным, просто с особенностями», может декомпенсироваться, что приведет к патологическому развитию личности и в конечном итоге к РЛ, психопатии.

Все свои разработки в этой области К. Леонгард обобщил в монографии «Акцентуированные личности», переведенной на русский язык и изданной в СССР в 1981 г. Эта книга состоит из двух частей. В первой К. Леонгард представил свою классификацию типов акцентуаций личности и провел их подробный клинический, психологический и патохарактерологический анализ, во второй использовал в качестве примеров, иллюстрирующих выделенные им типы акцентуированных личностей, литературных героев из известных произведений великих писателей: Ф.М. Достоевского, М. Сервантеса, Ф. Стендаля, И. Гёте, У. Шекспира и др. Книга К. Леонгарда благодаря столь необычному подходу автора, а также легкости и изящности его литературного стиля вызвала большой интерес не только у профессионалов-психиатров, психологов, психотерапевтов и патохарактерологов, но и у широкой публики.

Созданная К. Леонгардом концепция акцентуаций личности как состояний, пограничных между «нормальными» особенностями характера и РЛ, получила широкое признание, как и сам термин «акцентуация личности», употребимый и сегодня. Не менее популярными и общепризнанными стали также концепция спектра, континуума РЛ, в котором помимо жестко определенных в классификации типов имеются и промежуточные, смешанные или мозаичные формы, и представление о конституциональной, врожденной природе РЛ и в то же время их клинической динамичности, способности усугубляться, декомпенсироваться под влиянием неблагоприятных внешних факторов и улучшаться или смягчаться под влиянием психотерапии.

Интересно отметить, что подход К. Леонгарда, использовавшего литературных героев в качестве примеров, ныне позаимствован псевдонаучным направлением «соционика», также пытающимся классифицировать людей по психотипам и использующим в качестве их названий имена великих людей прошлого или литературных героев.

Улучшение классификации и диагностики аффективных расстройств

Кроме того, К. Леонгард также внес большой вклад в классификацию расстройств настроения. Так, еще в 1957 г. он впервые поставил вопрос о необходимости различать депрессивные состояния, протекающие без гипоманиакальных или маниакальных эпизодов и чередующиеся с маниакальными или гипоманиакальными расстройствами («классическое» представление о МДП подразумевало именно такое

чередование). При этом, по мнению К. Леонгарда, нужен разный подход к лечению этих двух типов депрессивных состояний. Таким образом, он первым провел грань между тем, что позже стали называть униполярными (или монополярными, по другой терминологии) и биполярными депрессивными состояниями, и первым показал диагностическую, терапевтическую и прогностическую значимость этого разграничения. Лишь гораздо позже, независимо от К. Леонгарда и друг от друга, к такому же выводу пришли Жюль Ангст (1966), Карло Перрис (1966) и Джордж Винокур (1969). В частности, К. Перрис подчеркивал диагностическую и прогностическую значимость дифференциальной диагностики между БАР и униполярным депрессивным расстройством, а также важность отделения циклоидных психотических нарушений от других основных форм психозов [Perris, 1990]. Между тем заслуга введения в психиатрию самого понятия о дифференциальной диагностике между униполярными и биполярными аффективными расстройствами принадлежит совместной работе школы К. Клейста, Эдда Нееле и К. Леонгарда [Teichmann, 1990]. Кроме того, К. Леонгард также впервые предположил, что помимо «классических» вариантов течения БАР как правильного чередования маний/гипоманий и депрессий могут существовать и другие, например сочетающие в рамках одной фазы одновременно признаки маниакального и депрессивного состояния (то, что сейчас называют «смешанными состояниями», «смешанными или дисфоричными маниями» или «смешанными или дисфоричными депрессиями» при преобладании признаков той или иной фазы соответственно), а также атипичные и полиморфные варианты, при которых помимо классических для аффективного расстройства симптомов могут присутствовать и неклассические, атипичные (например, неконгруэнтный аффекту бред или имеющие четкую фазность симптомы тревоги, навязчивостей и др.). Для объяснения этого К. Леонгард предложил собственную оригинальную концепцию биполярности, в рамках которой он видел «классическое» биполярное расстройство как своего рода сочетание двух «однополярных» синдромов в их правильном чередовании (сочетание и чередование «маниакального психоза» и «меланхолического психоза»), а атипичные варианты называл «полиморфно-биполярным психозом» [Леонгард, 1943]. При этом он показал, что «полиморфно-биполярный психоз» в том понимании, в каком он его ввел, не ограничивается классической аффективной симптоматикой МДП, но может включать и другую психотическую, а также полиморфную тревожную симптоматику и что в рамках этого психоза также можно

выделить «пары синдромов», аналогичные классической парности «мания–депрессия». Сегодня введенные К. Леонгардом типы «полиморфно-биполярного психоза» рассматриваются либо как варианты атипичного или смешанного БАР («биполярное аффективное расстройство неуточненное»), либо как варианты шизоаффективного расстройства.

Даже сами термины «униполярный» и «биполярный», используемые в диагностических классификациях и в клинической практике по сей день, были введены в 1948 г. К. Леонгардом для обозначения различия между униполярной и биполярной депрессией [Angst, Grobler, 2015].

На основе этой концепции полярности ученый разделил некогда единый МДП на «биполярное маниакально-депрессивное заболевание» (то, что сегодня называют БАР) и «униполярные фазные психозы» (в современной терминологии — РДР). Затем уже в рамках этого деления он отграничил «чистые мании» и «чистые депрессии» («чистые меланхолии») от смешанных состояний, описал их ментальные и психопатологические структуры и динамику, перетекание друг в друга и показал, что смешанные состояния возникают чаще, чем предполагалось ранее, и что они развиваются, как правило, именно на «стыке» или переходе «классических» фаз друг в друга. Наконец, на основе выделенных еще в 1893 г. К. Вернике «элементарных симптомов» психопатологических расстройств К. Леонгард обозначил пять различных клинических вариантов протекания маниакальных состояний (непродуктивный, ипохондрический, экзальтированный, конфабуляторный и диссоциированный) и пять клинических вариантов течения депрессий (заторможенные, ипохондрические, депрессии с бредом самообвинения, с параноидной симптоматикой и диссоциированные). В 1957 г., сразу после первой публикации, предложенная К. Леонгардом классификация и в особенности разработанное им разделение депрессивных состояний на униполярные и биполярные уже получили определенную поддержку в научном мире. Тем не менее только в 1964 г., за год до третьего переиздания этой классификации, К. Леонгарду удалось доказать профессиональному сообществу, что выделение им атипичных «циклоидных психозов» в самостоятельную форму и их отделение от других психозов (например, шизофрении или «классического МДП») правомерно и имеет клиническую и диагностическую ценность [Леонгард, 1964]. И только в 1966 г., за два года до выхода в свет четвертого переиздания классификации К. Леонгарда (1968), Ж. Ангст и К. Перрис независимо

друг от друга и от К. Леонгарда показали, что биполярные и униполярные депрессии клинически разделимы и по симптоматике собственно депрессивных фаз, и по семейному анамнезу, и по прогнозу, и по реакции на лечение (даже если не рассматривать лонгитудинальное течение заболевания, т.е. не учитывать тот факт, что в одном случае депрессии чередуются с маниакальными или гипоманиакальными состояниями, а в другом присутствуют только депрессии). В частности, Ж. Ангст и К. Перрис независимо друг от друга показали, что среди родственников пациентов с биполярной депрессией достоверно чаще встречаются психотические расстройства, чем среди родственников пациентов с униполярной депрессией, и что у биполярных пациентов также чаще наблюдается психотическая симптоматика в рамках депрессивных фаз. Таким образом, было признано, что БАР и униполярная рекуррентная депрессия представляют собой разные клинические сущности с разной генетикой, разным прогнозом и разной реакцией на лечение, — взгляд, который отстаивал К. Леонгард еще с 1957 г.

Как видно из приведенных данных, К. Леонгард был не просто замечательным клиницистом, но и проницательным ученым, многие из воззрений которого опередили свое время и были поняты современниками гораздо позднее.

Литература

1. Петрюк П.Т., Кузнецов В.Н., Петрюк А.П. и др. Профессор Карл Леонгард — выдающийся немецкий психиатр, психопатолог, невролог и психолог (к 110-летию со дня рождения) // Психічне здоров'я. 2014. № 1. С. 72–79.
2. Петрюк П.Т., Петрюк А.П., Каленюк А.Ф. и др. Слово о профессоре Карле Леонгарде — выдающемся немецком психиатре, неврологе, психологе // Таврический журнал психиатрии. 2012. № 4 (16). С. 201–207.
3. Angst J., Grobler C. Unipolar mania: A necessary diagnostic concept // European archives of psychiatry and clinical neuroscience. 2015. Vol. 265. No. 4. P. 273–280.
4. Beckmann H. Karl Leonhards Lebensweg (1904–1988) // Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie / Hg.: K. Leonhard, H. Beckmann. Stuttgart: Thieme, 2003. S. 418–419.
5. Leonhard K., Beckmann H. Karl Leonhard's Life (1904–1988) // Classification of Endogenous Psychoses and their Differentiated Etiology. Springer, Vienna, 1999. P. 387–388.
6. Beckmann H., Lanczik M. Preface // Psychopathology. 1990. Vol. 23. P. 191–192.

7. Braun B., Kornhuber J. Karl Leonhard (21.03.1904–23.04.1988) // European Psychiatry. 2015. Vol. 30. Suppl. 1. P. 1884.
8. Carroll B.T. Images in psychiatry: Karl Leonhard, 1904–1988 // American Journal of Psychiatry. 1998. Vol. 155. No. 10. P. 1309.
9. Leonhard K. Atypische endogene psychosen im Lichte der Familienforschung // Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie. 1934. Vol. 149. No. 1. S. 520–562.
10. Leonhard K. Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie. Berlin: Akademie-Verlag, 1957.
11. Leonhard K. The classification of endogenous psychoses. 5th ed. New York; Irvington, 1979.
12. Leonhard K. Die Defektschizophrenen Krankheitsbilder. Leipzig: Thieme, 1936.
13. Leonhard K. Episodische Dämmerzustände (Kleist) mit gleichartiger Vererbung // European Neurology. 1932. Vol. 81. No. 3–4. S. 226–240.
14. Leonhard K. Erbbiologie der Katatonien // Allgemeine Zeitung für Psychiatrie. 1943. Vol. 122. S. 39.
15. Leonhard K. Individualtherapie der Neurosen. Jena: G. Fischer Verlag, 1965.
16. Person L.K. M. meine Aufgaben im Leben // Schriftenreihe der Internationalen Wernicke–Kleist–Leonhard–Gesellschaft. Bd. Vol. 4.
17. Leonhard K., Trostorff S. Prognostische Diagnose der engdogenen Psychosen. Jena: Fischer, 1964.
18. Neumärker K.J. Karl Leonhard (1904–1988) — Psychiater und Neurologe an der Charité in Berlin // Neuroorthopädie und Muskelerkrankungen. 2008. Vol. 27. S. 237–368.
19. Perris C. The importance of Karl Leonhard's classification of endogenous psychoses // Psychopathology. 1990. Vol. 23. No. 4–6. P. 282–290.
20. Rollin H. Karl Leonhard // Psychiatrie Bulletin. 1989. Vol. 13. P. 394–395.
21. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical application. Cambridge: Cambridge University Press, 2013.
22. Teichmann G. The influence of Karl Kleist on the nosology of Karl Leonhard // Psychopathology. 1990. Vol. 23. No. 4–6. P. 267–276.
23. Ungvari G.S. Leonhard's classification of schizophrenia: A plea for attention // Schizophrenia research. 1994. Vol. 12. No. 3. P. 269–270.
24. Ungvari G.S. The Wernicke–Kleist–Leonhard school of psychiatry // Biological Psychiatry. 1993. Vol. 34. No. 11. P. 749–752.

Ласло Медуна (Ladislas Meduna)
(1896–1964)

ЛАСЛО МЕДУНА — РОДОНАЧАЛЬНИК СУДОРОЖНОЙ ТЕРАПИИ В ПСИХИАТРИИ

В 2018 г. мировое психиатрическое сообщество отметило 80-ю годовщину с момента изобретения ЭСТ, одного из основных и наиболее эффективных методов ИБТ, с таким трудом завоевавшего свое право на существование в психиатрии. Как и любая другая известная и эффективная медицинская методика, ЭСТ имеет свою историю становления и развития. В противоположность истории открытия первых АП и АД, которые обязаны своим появлением случайным наблюдениям[****], методика ЭСТ изначально базировалась на солидных теоретических предпосылках (хотя и оказавшихся позже неверными). Эти ранние теоретические разработки, как и само рождение

[****] Так, исторически первым АП стал хлорпромазин, первоначально синтезировавшийся как антигистаминное средство для использования в предоперационной премедикации и предложенный Анри Лабори для испытания в психиатрии на основании подмеченного им сильного успокаивающего действия на возбужденных больных, а исторически первым ИМАО стал противотуберкулезный препарат изониазид, у которого так же случайно было обнаружено эйфоризирующее действие.

судорожной терапии в психиатрии, ставшей предтечей ЭСТ, являются заслугой венгерского психоневролога Ласло Медуны. Таким образом, его можно назвать отцом современной судорожной терапии в психиатрии. Именно эксперименты Л. Медуны с КСТ и его теоретические построения послужили в дальнейшем фундаментом для изобретения современной методики ЭСТ. Описанию жизненного пути и научных заслуг этого замечательного ученого мы и хотим посвятить данную статью.

Ласло Медуна (или Ладислав фон Медуна) родился 27 марта 1886 г. в Будапеште (Венгрия). Он происходил из зажиточной семьи консервативных евреев-сефардов (евреев средиземноморского происхождения), обучался в католической школе-интернате [Fink, 1984], а с 1914 по 1921 г. — на медицинском факультете Будапештского университета имени Петера Пазманя (сейчас Университет имени Лоранда Э́твеша). Его обучение прерывалось во время Первой мировой войны. Известно, что Л. Медуна служил как артиллерист на Итальянском фронте и в качестве курьера во французской армии, а также воевал за антикоммунистическую венгерскую армию [Fink, 1984]. Вернувшись после окончания военных действий на медицинский факультет, он продолжил там обучение и в 1921 г. получил диплом врача.

Уже через год, в 1922 г., Л. Медуна получил степень доктора медицины в Будапеште и начал работать в научно-исследовательском Институте мозга, который в то время возглавлял профессор Кароль Шеффер [Fink, 1999], известный психиатр и нейрогистолог [Shorter, 2009]. Вероятно, примерно в этот период (1921–1922) Л. Медуна прошел специализацию по психиатрии и неврологии. После назначения Кароля Шеффера в 1927 г. профессором кафедры психиатрии в Будапештском университете Л. Медуна стал сотрудником его кафедры [Shorter, Healy, 2007], куда и перешел из Института мозга [Fink, 1984].

Известно, что Л. Медуна начал свои исследования в области патогистологии мозга в середине 1920-х годов, работая с экспериментальными животными. При изучении клеток микроглии кролика он обнаружил «дифференциальные болезнь-зависимые изменения», т.е. обусловленные типом заболевания мозга, в частности, атрофию клеток микроглии при одних патологиях и, наоборот, увеличение их количества при других [Meduna, 1927]. Затем он расширил масштабы своих исследований и перешел на изучение материалов аутопсии умерших психиатрических пациентов. Это позволило ему уже в начале 1930-х

годов отметить значительное снижение количества клеток микроглии в головном мозге у больных шизофренией и существенное увеличение их количества у больных эпилепсией, связать разрастание микроглии с припадками, а гибель этих клеток — с психозами и выдвинуть теорию о биологическом антагонизме шизофрении и эпилепсии [Meduna, 1932; Fink, 1985; Rosa, 2013]. Позже эта теория не нашла подтверждения [Schnieder, Dwork, 2011]. Тем не менее, она еще была широко распространена в эпоху зарождения ЭСТ. На основании именно этого предположения о биологическом антагонизме между шизофренией и эпилепсией, о несовместимости этих двух заболеваний Л. Медуна и выдвинул гипотезу о возможной терапевтической пользе индуцирования припадков при шизофрении. Однако известно, что он руководствовался и другой гипотезой [Gazdag et al., 2009]. В то время предполагали существование трех основных типов шизофрении в соответствии с этиологией: эндогенная, или генотипическая, экзогенная, или паратипическая, и шизофрения, возникающая вследствие сочетания этих двух факторов. Л. Медуна считал, что искусственно индуцированные эпилептические припадки могут быть терапевтически полезными только для последних двух, не обусловленных всецело генетикой типов шизофрении [Gazdag et al., 2009].

Надо сказать, что сама концепция лечения психических расстройств путем искусственного вызывания эпилептических припадков обязана своим происхождением сочетанию двух ранее известных фактов. С одной стороны, было достаточно давно установлено, что некоторые вещества (например, камфора) в токсичных дозах способны вызывать судорожные приступы у человека, не приводящие, однако, к летальному исходу, и что контролируемые судороги могут возникнуть при передозировке тех же веществ у экспериментальных животных, притом без видимого вреда для организма. С другой стороны, также было давно подмечено, что развитие по тем или иным причинам (например, на фоне высокой температуры, энцефалита или после ЧМТ) спонтанных судорожных припадков в некоторых случаях способствовало быстрой редукции психических симптомов и даже могло индуцировать ремиссию шизофрении [Kennedy, 1940].

Сегодня мы знаем, что идея судорожной терапии психических расстройств не нова, и Л. Медуна на самом деле не был ее первооткрывателем: древние римляне еще в I в.н.э. пытались индуцировать судорожные приступы, прикладывая электрических скатов к голове, для лечения мигрени и депрессий; Парацельс в XVI в. экспериментировал с камфорой, давая ее психически больным, «дабы вызвать

припадки и вылечить невменяемость» [Payne, Prudic, 2009]. Однако эти знания были либо утрачены в Средневековье, либо неизвестны европейским врачам, и, по всей вероятности, Л. Медуна о них также не знал, по сути, заново изобретая судорожную терапию. Таким образом, логично считать первооткрывателем этого метода лечения в его современном понимании именно венгерского ученого.

Руководствуясь упомянутыми фактами о возможности спонтанного улучшения состояния больных шизофренией при возникновении припадков и своей теорией о биологической несовместимости шизофрении и эпилепсии, молодой Л. Медуна изучил несколько эпидемиологических исследований и обнаружил, что у 16,5% больных эпилепсией, у которых наблюдались психотические симптомы, наступало улучшение или ремиссия психоза при возникновении припадков. При этом из более чем 6000 пациентов, страдавших шизофренией, только у 20 одновременно наблюдалась эпилепсия. Кроме того, он обнаружил ряд больных, у которых наступила ремиссия шизофрении после развития спонтанных эпилептических припадков [Fink, 1984]. Это укрепило предположение Л. Медуны о возможном биологическом антагонизме между шизофренией и эпилепсией, ранее сделанное на основании изучения материалов аутопсии мозга тех и других больных. При этом Л. Медуна пришел к выводу, что частота эпилептических припадков, вероятно, снижается у тех больных эпилепсией, у которых развиваются психотические симптомы, и наоборот, у больных шизофренией, у которых развиваются спонтанные эпилептические припадки, нередко смягчаются или исчезают, становятся менее выраженными психотические симптомы [Shorter, 2009].

Как видно из приведенных фактов, Л. Медуна обладал острым и пытливым умом, исследовательской интуицией и в целом был очень перспективным и талантливым молодым ученым. На основании сделанных им теоретических выводов о биологической несовместимости шизофрении и эпилепсии он выдвинул предположение о возможной терапевтической пользе искусственной индукции припадков при шизофрении и вскоре попытался проверить его на практике [Shorter, 2009]. Надо сказать, что его непосредственный руководитель и наставник, профессор К. Шеффер, ведущий в то время авторитет в области нейропсихиатрии в Венгрии, отнесся с крайним недоверием к возможности судорожной (и вообще какой бы то ни было) терапии шизофрении, предложенной его учеником, и с самого начала полагал, что у этого метода лечения нет будущего [Meduna, 1954]. Все дело в том, что профессор К. Шеффер, как и многие другие ведущие

специалисты того времени, считал, что шизофрения является неизлечимым наследуемым нейродегенеративным заболеванием и любые попытки ее лечения поэтому изначально обречены на неудачу. С подобным же недоверием и скептицизмом в отношении возможностей лечения шизофрении в свое время довелось столкнуться и Манфреду Закелю, изобретателю ИКТ [Быков, 2014], и, позднее, Анри Лабори, неоднократно предлагавшему различным психиатрам попробовать хлорпромазин на своих пациентах.

Из-за противодействия профессора К. Шеффера в связи с описанными идейными разногласиями, для того чтобы начать свои эксперименты с судорожной терапией на реальных психиатрических пациентах и при этом не подвергнуть свою научную карьеру и работу опасности, Л. Медуне пришлось использовать другую психиатрическую больницу, в г. Липомецо, за пределами Будапешта. Именно там он и начал впервые вызывать судорожные припадки у больных шизофренией, сначала с использованием камфоры [Gazdag et al., 2010]. Получив в этой больнице первые результаты и убедившись, что вызываемые камфорой искусственные эпилептические приступы действительно вызывают клиническое улучшение у больных шизофренией, Л. Медуна начал свое первое официальное исследование судорожной терапии уже в Будапеште. История умалчивает о том, как ему удалось получить на это официальное разрешение, в связи с резко негативной позицией его наставника К. Шеффера по отношению и к судорожной терапии, и к любым попыткам лечения шизофрении вообще. Однако известно, что в 1936 г. К. Шеффер ушел на пенсию, а занявший его место новый заведующий кафедрой Ласло Бенедек имел более либеральные взгляды и на допустимость научных экспериментов Л. Медуны, и в целом на возможности лечения шизофрении [Gazdag et al., 2010].

В своей автобиографии сам Л. Медуна подробно описал первый официальный сеанс судорожной терапии с использованием внутримышечного введения масляного раствора камфоры, который был проведен 23 января 1934 г. в Венгерском королевском национальном институте психиатрии и неврологии в Будапеште. Ретроспективный анализ историй болезни пациентов, получавших данный вид лечения, показывает, что первые эксперименты с дозами камфоры у Л. Медуны начались раньше, 2 января 1934 г. Они показали, что с помощью внутримышечного введения больших доз судорожные припадки удается вызвать более чем у половины пациентов. Л. Медуна описал припадки различной продолжительности

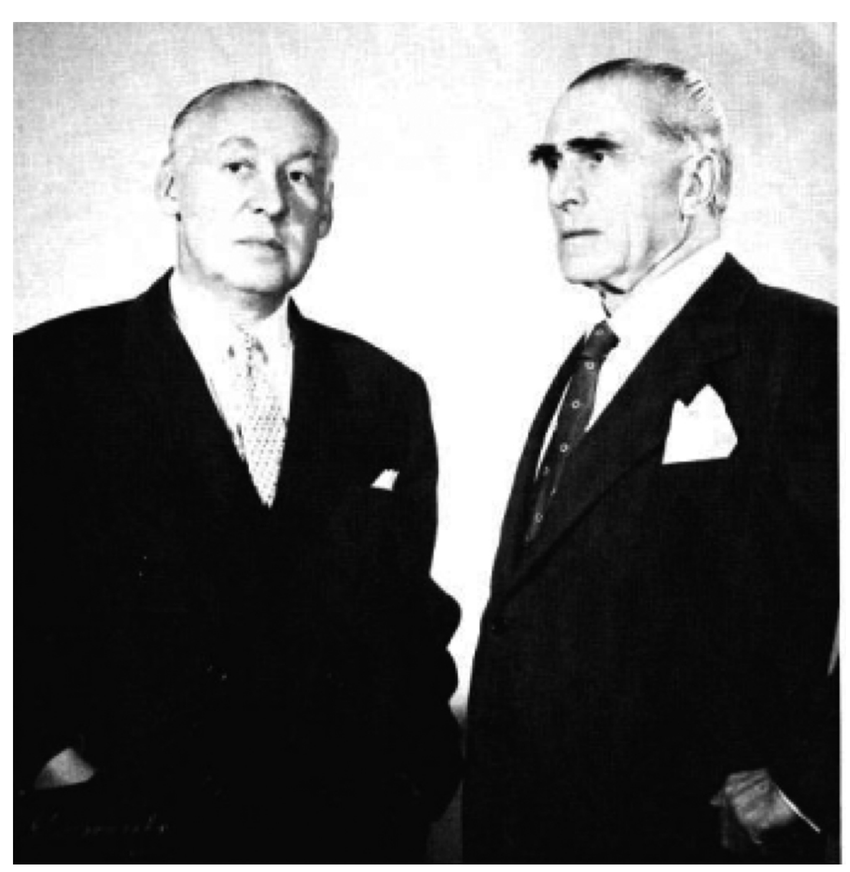
(в том числе отсутствие припадков), а также сдвоенные, многократные (повторные) и отсроченные (поздние) припадки после введения камфоры. В процессе такого лечения у многих пациентов наблюдалась положительная динамика, а у двоих она была настолько выраженной, что позволила выписать их из больницы (что в те времена считалось практически чудом, так как большинство больных шизофренией были хроническими, приговоренными к десятилетиям жизни в больнице и не способными существовать самостоятельно вне стен учреждения) [Baran, 2008; Gazdag et al., 2009]. В ходе современного катамнестического исследования с применением сегодняшних диагностических критериев МКБ-10 удалось установить, что в первоначальных исследованиях Л. Медуны участвовали как больные шизофренией (в частности, ее кататонической формой), так и пациенты с шизоаффективным расстройством, БАР, психотическими депрессиями [Rosa, 2013]. В первое исследование Л. Медуны вошли 26 больных, получивших инъекции камфоры и перенесших индуцированные ею искусственные эпилептические припадки. При этом Л. Медуне удалось показать, что у 10 из 26 пациентов (38,4%) состояние значительно улучшилось, у 3 (11,5%) незначительно улучшилось и только у 13 (50%) не улучшилось совсем [Baran et al., 2008].

Несмотря на доказанную эффективность камфоры в индукции припадков и в лечении психических заболеваний, Л. Медуна столкнулся с рядом проблем при ее использовании. Прежде всего, масляный раствор был весьма неудобен (он вязкий, а введение его очень болезненно) и часто приводил к образованию масляных инфильтратов (олеом) и даже абсцессов в мягких тканях, особенно при повторных введениях. Кроме того, камфора имела непредсказуемую фармакокинетику и часто либо не вызывала припадков вообще, либо вызывала чрезмерно длительные или многократные повторные припадки, и подобрать нужную дозу было весьма затруднительно. Большой проблемой был также длительный период ожидания (от нескольких часов до суток) от момента введения камфоры до возникновения припадка, в течение которого больные испытывали сильнейшее возбуждение, тревогу, страх, неоднократные ПА. Плохая управляемость камфоры и чрезмерно длительные или повторные припадки приводили к частым переломам костей (включая приводившие к пожизненной инвалидизации переломы позвоночника), вывихам суставов, растяжениям мышц и связок. Наблюдались также случаи остановки дыхания, проблемы с ССС [McCrae, 2006].

Совокупность этих ПЭ и проблемы с управляемостью и длительностью припадков побудили Л. Медуну искать другие химические агенты, способные более надежно и безопасно вызывать припадки и при этом обладающие водорастворимостью и пригодные для введения в вену. Экспериментируя на животных с различными судорожными ядами, такими как кофеин, стрихнин, пикротоксин, Л. Медуна последовательно их все отверг, так как они не обладали должной безопасностью и удобством дозирования. В итоге наиболее пригодным для судорожной терапии Л. Медуна счел синтезированный по его просьбе его знакомым химиком водорастворимый осколок молекулы камфоры — пентаметилентетразол (коразол, кардиазол, метразол). Это лекарство имело менее выраженные ПЭ, было пригодным для введения в вену, а судороги после вливания большой его дозы развивались гораздо быстрее, чем после внутримышечного введения камфоры (в течение нескольких минут или десятков минут, а иногда буквально «на игле», в противоположность нескольким часам или суткам при использовании камфоры) [Meduna, 1937].

Тем не менее коразоловый метод также не был лишен недостатков: от момента введения коразола до возникновения припадков проходило от нескольких секунд (в лучшем случае) до десятков минут, в течение которых больной оставался в сознании и испытывал чрезвычайно неприятные ощущения сильнейшего страха, удушья, ПА, возбуждения, предчувствия смерти. Это приводило к тому, что больные очень боялись КСТ, отказывались от нее, плакали и умоляли не лечить их этим методом, прятались от персонала, приходившего за ними на процедуру, и даже совершали самоубийства, чтобы избежать введения коразола; сохранялись также проблема неуправляемости вызываемых им судорог, риск переломов, вывихов и др. [Fink, 1984]. Забегая вперед, отметим, что именно эти проблемы КСТ впоследствии и подтолкнули итальянских врачей Уго Черлетти и Лючио Бини, познакомившихся с Л. Медуной и его методом, к экспериментам по вызыванию судорожных припадков с помощью приложения электрического тока к голове, а не введения судорожных химических агентов, что, собственно, и привело к рождению современного метода судорожной терапии — ЭСТ — в 1938 г.

В 1935 г. Л. Медуна написал свою основополагающую статью «Исследования по влиянию на ход шизофрении путем воздействия биологических средств (камфора и кардиазол)», где показал, что высокие дозы обоих веществ вызывают лечебные судороги, и это оказывает благотворное влияние на психическое состояние больных



Ласло Медуна и Уго Черлетти в 1955 г.

шизофренией [Meduna, 1935]. Первый доклад Л. Медуны на эту тему в 1935 г. [Meduna, 1935] создал такой большой интерес к судорожной терапии в мировом психиатрическом сообществе, что к 1941 г. уже насчитывалось более 1000 публикаций по этой же тематике. В 1939 г. Л. Медуна издал на немецком языке монографию «Die Konvulsionstherapie der Schizophrenie» («Судорожная терапия шизофрении»), описав результаты лечения кардиазолом 110 пациентов из своей личной практики. При этом Л. Медуна сообщал о поразительных результатах, а именно о 95% ремиссий у первично заболевших шизофренией с острым манифестным психозом и о 80% ремиссий у больных с длительностью заболевания менее одного года.

Вскоре после своего первого доклада о результатах применения КСТ в Будапеште в 1935 г. Л. Медуна начал получать приглашения из различных европейских клиник и ездить с лекциями и докладами

по Европе, пропагандируя свой метод лечения шизофрении. В 1938 г. он получил приглашение посетить США от профессора Гонда, венгерского невропатолога, который к тому времени эмигрировал и работал на медицинском факультете Университета им. Игнацио Лойолы в Чикаго. Сначала Л. Медуна и его супруга не думали о возможности эмигрировать в США, поскольку на тот момент квоты на иммиграцию в эту страну из Венгрии были заполнены по крайней мере на 15 лет вперед. В 1939 г. Л. Медуну пригласили для чтения лекций в Чикаго, а затем ему поступили аналогичные приглашения из стран Латинской Америки — Бразилии, Уругвая и Аргентины.

С приходом к власти в Германии национал-социалистов над Венгрией нависла угроза нацистской оккупации и связанных с ней преследований евреев. Вероятно, именно это подтолкнуло семью Л. Медуны к эмиграции в США. В марте 1939 г. Л. Медуна и его жена Клара отплыли в Америку [Fink, 2010]. Существует и еще одно объяснение этого решения [Gazdag et al., 2010]. Известно, что Л. Медуна во время работы в Будапештском университете очень мало зарабатывал и не имел каких-либо доходов от частной практики, поскольку не занимался ею, все свое время посвящая научным исследованиям. В своей автобиографии он подробно описывал свои тогдашние финансовые и социальные проблемы. В частности, он настолько стеснялся своей бедности и скромного убранства дома, что вынужден был принимать коллег-психиатров и назначать деловые встречи в городских кафе, выбирая притом недорогие заведения [Gazdag et al., 2010]. Известно, что в 1955 г. Л. Медуна в частной переписке писал Уго Черлетти, одному из двоих изобретателей ЭСТ: «Так же, как и Вы, я не смог заработать деньги от использования шоковой терапии. На самом деле, я не имел никаких денег вообще от лечения метразолом, поскольку никогда не имел каких-либо частных пациентов, которым бы я давал лечение метразолом частным образом» [Shorter, 2009].

После эмиграции в США Л. Медуна сначала работал в должности психиатра на медицинском факультете Университета имени Игнацио Лойолы в Чикаго. Затем, уже в 1943 г., ему предложили должность исследователя при кафедре психиатрии и неврологии медицинского факультета Университета штата Иллинойс. Там он и проработал всю оставшуюся жизнь, вплоть до своей смерти в возрасте 68 лет в 1964 г. [Fink, 1984].

Довольно интересно проследить, как изменились научные интересы Л. Медуны в США. Любопытнее всего то, что после изобретения У. Черлетти и Л. Бини в 1938 г. методики ЭСТ Л. Медуна,

будучи первооткрывателем КСТ и вообще судорожной терапии, потерял всякий интерес к теме индукции судорог химическими агентами [Shorter, 2009]. Еще более примечательно то, что вопреки такому мнению первооткрывателя судорожной терапии довольно долгое время (в конце 1930-х и начале 1940-х годов) оба метода сосуществовали, и было немало приверженцев именно КСТ, считавших, в частности, что возникающие перед припадком, вызванным коразолом, сильные страх, тревога и паника, которых не наблюдалось при применении ЭСТ, сами по себе могут оказывать лечебное воздействие, и называвших этот метод «катарсисом для души», а ЭСТ полагавших менее эффективной методикой. Однако сам Л. Медуна так вовсе не считал. Он придерживался более гуманистических взглядов на психиатрию в целом, а кроме того, видел и анализировал, насколько химически индуцированные лечебные припадки уступают электрически индуцированным в удобстве применения, безопасности и переносимости больными. Известно, что в 1947 г. он писал: «...старая [т.е. химически вызванная. — *Прим. авт.*] судорожная терапия — прошлое для меня, и сегодня я считаю так, как почти каждый психиатр...».

Известно, что Л. Медуна продолжал поддерживать дружеские и теплые отношения с Уго Черлетти, изобретшим ЭСТ на основе его судорожного метода. Этого, однако, нельзя сказать об отношениях Л. Медуны (как и Уго Черлетти) с другим известным австро-венгерским психиатром, изобретателем ИКТ Манфредом Закелем, который тоже эмигрировал в США. М. Закель несправедливо упрекал Л. Медуну и Уго Черлетти в плагиате. Например, он утверждал, что именно он, М. Закель, ввел в практику судорожную терапию, указывая на частое возникновение гипогликемических судорог в процессе индукции комы при ИКТ, и пытался доказать, что ЭСТ гораздо чаще вызывает осложнения, чем его метод [Быков, 2014].

Судорожная терапия была не единственной областью научных интересов Л. Медуны, а ее изобретением не исчерпывается его вклад в науку. После того как Л. Медуна отошел от практики судорожной терапии, он продолжил активно заниматься исследовательской деятельностью в области психиатрии. Так, в середине 1940-х годов он ввел термин «онейрофрения» для небольшой группы «атипичных психозов», традиционно диагностируемых как шизофрения (сегодня мы бы назвали эти психозы онейроидно-кататоническими состояниями) [Meduna, McCulloch, 1945, 1946]. В конце 1940-х годов предложил терапию вдыханием газовоздушной смеси,

обогащенной двуокисью углерода, для «фармакодинамического лечения психоневрозов», основываясь на способности повышенных концентраций этого соединения вызывать ПА и на предположении о том, что организм можно «натренировать» переносить это воздействие и таким образом избавить больного от невроза [Meduna, 1947, 1948]. В 1950 г. он опубликовал две монографии, посвященные этим темам [Meduna, Carbon dioxide therapy, 1950; Meduna, Oneirophrenia, 1950]. Кроме того, Л. Медуна очень интересовался вопросами метаболизма глюкозы при психозах и проблемой инсулинорезистентности у больных шизофренией, на десятки лет опередив сегодняшний интерес к этим темам. Он вызван, с одной стороны, изобретением ААП и проблемой развития ожирения и СД 2-го типа при терапии многими из них, а с другой — обнаружением связи между выраженностью КН при шизофрении и депрессиях и инсулинорезистентностью мозга, а также концепцией «изолированного мозгового диабета». Примерно в это же время Л. Медуна написал свою автобиографию.

В конце 1950-х годов Л. Медуна стал общепризнанным лидером в области биологической психиатрии, и в 1958 г. он основал и возглавил журнал «International Neuropsychiatry», быстро ставший одним из наиболее влиятельных периодических изданий в области психиатрии. В 1959 г. Л. Медуна одним из первых исследовал дитран (1-этил-3-пиперидил циклопентилфенилглюколат), антихолинергическое вещество с атропиноподобным действием, предложенное для лечения депрессии [Meduna, Abood, 1959].

В 1953 г. Л. Медуна стал одним из основателей Общества биологической психиатрии и в том же году был избран его первым президентом [Fink, 1999]. Сегодня Международная федерация обществ биологической психиатрии — одна из наиболее влиятельных профессиональных ассоциаций психиатров в мире.

Ласло Медуна умер 31 октября 1964 г. в возрасте 68 лет в США [Gazdag et al., 2010].

Литература

1. Быков Ю.В. Манфред Закель — основоположник инсулинокоматозной терапии // Дневник психиатра. 2014. № 4. С. 16–17.
2. Baran B. The introduction of convulsive therapy: Data contributing to the history of the treatment of schizophrenia. The controversies surrounding Meduna's discovery and its impact on the development of psychiatry. Thesis. Budapest, 2008.

3. Baran B. et al. The birth of convulsive therapy revisited: A reappraisal of László Meduna's first cohort of patients // Journal of affective disorders. 2012. Vol. 136. No. 3. P. 1179–1182.
4. Fink M. Autobiography of L.J. Meduna // Convulsive Therapy. 1985. No. 1. P. 45–57.
5. Fink M. The human side of László Meduna // Journal of ECT. 2010. Vol. 26. No. 2. P. 77–78.
6. Fink M. Images in psychiatry: Ladislas J. Meduna, MD1896–1964 // The American Journal of Psychiatry. 1999. Vol. 156. No. 11. P. 1807.
7. Fink M. Meduna and the origins of convulsive therapy // American Journal of Psychiatry. 1984. Vol. 141. No. 9. P. 1034–1041.
8. Gábor G., Max F., Ungvari S. László Meduna's immigration to the United States in 1939: Correspondence with Victor Gonda // Journal of ECT. 2010. Vol. 26. No. 2. P. 77–155.
9. Gazdag G. et al. Convulsive therapy turns 75 // The British Journal of Psychiatry. 2009. Vol. 194. No. 5. P. 387–388.
10. Gazdag G., Bitter I., Ungvari G.S. et al. László Meduna's pilot studies with camphor inductions of seizures: The first 11 patients // Journal of ECT. 2009. Vol. 25. No. 1. P. 3–11.
11. Kennedy A. A critical review: The treatment of mental disorders by induced convulsions // Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 1940. Vol. 3. No. 1. P. 49–82.
12. McCrae N. 'A violent thunderstorm': Cardiazol treatment in British mental hospitals // History of Psychiatry. 2006. Vol. 17. P. 67–90.
13. Meduna L. Alteration of neurotic pattern by use of CO2 inhalations // Journal of Nervous and Mental Disorders.1948. Vol. 108. P. 3733–3779.
14. Meduna L. Beiträge zur Histopathologie der Mikroglia // Archiv für Psychiatri und Nervenheilkunde. 1927. Vol. 32. S. 123–193.
15. Meduna L. Carbon dioxide therapy. The neurophysiological treatment of nervous disorders. Springfield: Charles C. Thomas, 1950.
16. Meduna L.J. The convulsive treatment: A reappraisal // Journal of Clinical and Experimental Psychopathology. 1954. Vol. 15. No. 3. P. 219–233.
17. Meduna L. Klinische und anatomische Beiträge zur Frage der genuinen Epilepsie // Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde. 1932. Vol. 129. S. 17–42.
18. Meduna L. Die Konvulsionstherapie der Schizophrenie. Halle: Carl Marhold, 1937.
19. Meduna L. Oneirophrenia. Urbana: University of Illinois Press, 1950.
20. Meduna L.J. Pharmacodynamic treatment of the psychoneuroses // Arquivos de Neuro-psiquiatria. 1947. Vol. 5. No. 3. P. 244.

21. Meduna L. Versuche über die biologische Beeinflussung des Ablaufes der Schizophrenie // Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie. 1935. Vol. 152. No. 1. S. 235–262.
22. Meduna L., Abood L. Studies of a new drug (Ditran) on depressed states // Journal of Neuropsychiatry. 1959. No. 1. P. 20–22.
23. Meduna L.J., McCulloch W.S. The modern concept of schizophrenia // Medical Clinics of North America. 1945. Vol. 29. No. 1. P. 147–164.
24. Meduna L., McCulloch W. Oneirophrenia, a clinicophysiologic syndrome // Archives of Neurology and Psychiatry. 1946. Vol. 56. P. 483.
25. Payne N.A., Prudic J. Electroconvulsive therapy: Part I. A perspective on the evolution and current practice of ECT // Journal of Psychiatric Practice. 2009. Vol. 15. No. 5. P. 346–368.
26. Rosa M. Was Meduna's theory really wrong? // Revista Brasileira de Psiquiatria. 2013. Vol. 35. No. 1. P. 94–94.
27. Schnieder T.P., Dwork A.J. Searching for neuropathology: Gliosis in schizophrenia // Biological Psychiatry. 2011. Vol. 69. No. 2. P. 134–139.
28. Shorter E. Sakel versus Meduna: Different strokes, different styles of scientific discovery // Journal of ECT. 2009. Vol. 25. No. 1. P. 12–14.

Эгаш Мониш (Egas Moniz)
(1874–1955)

ЭГАШ МОНИШ — НЕВРОЛОГ, ПОЛИТИК, ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕЯТЕЛЬ И НОБЕЛЕВСКИЙ ЛАУРЕАТ, РОДОНАЧАЛЬНИК ПСИХОХИРУРГИИ

Несмотря на то что Эгаша Мониша нельзя отнести к представителям классической психиатрии (он не имел такой специализации, был неврологом и нейрохирургом), вклад его в эту науку бесспорен.

Эгаш Мониш (настоящее имя — Антонио Каэтано де Абреу Фрейре) родился в г. Аванке в Португалии 29 ноября 1874 г. Известно, что он происходил из старого и уважаемого, но обедневшего дворянского рода [Tondreu, 1985]. Э. Мониш учился на медицинском факультете Университета в Коимбре и уже в студенчестве проявлял интерес к неврологии [From Nobel lectures, 1964]. Медицинский факультет он окончил в 1899 г. в возрасте 25 лет. Спустя два года, в 1901 г., он защитил докторскую диссертацию по сексологии и получил докторскую степень [Pina, Correia, 2012]. В 1911 г., в возрасте 37 лет, переехал в Лиссабон, так как получил назначение на вновь созданную кафедру неврологии Лиссабонского университета [Wolpert, 1999], где и проработал до самой своей смерти. В 1911 г.

Э. Мониш стал профессором неврологии и директором неврологической клиники в больничном комплексе имени Святой Марты.

Э. Мониш уже с юности интересовался политикой. Можно сказать, что в начале врачебной карьеры его интересы более склонялись к занятиям политикой, чем медициной. Он участвовал в политической жизни, еще будучи студентом медицинского факультета Университета в Коимбре. Как активист антимонархического движения он два раза был заключен в тюрьму в студенческие годы, а в третий раз — уже во время пребывания на посту декана медицинской школы при Лиссабонском университете [Tan, Yi, 2014]. Э. Мониш был известен как демократ и борец против монархии [Gorelick, Biller, 1991]. Парадоксальным образом именно антимонархическая активность левых (в молодости Э. Мониш придерживался левых взглядов, позже значительно поправел) помогла правым силам свергнуть монархию и установить в Португалии квазифашистский диктаторский режим.

Официально Э. Мониш вошел в политику в 1903 г. и был весьма успешным в ней: он занимал пост заместителя председателя в португальском парламенте до 1917 г., когда стал послом Португалии в Испании [From Nobel lectures, 1964]. Э. Мониш создал Республиканскую партию центристов и представлял ее в португальском парламенте с 1903 по 1917 г. Через год, в 1918 г. он был назначен министром иностранных дел Португалии и в этом качестве возглавлял португальскую делегацию на Парижской мирной конференции в 1918 г. [From Nobel lectures, 1964]. Параллельно он сделал значительную политическую карьеру в качестве лидера центристской партии, которым он оставался до 1924 г. [Pina, Correia, 2012]. Э. Мониш занимал различные политические посты, и его таланты позволили ему сохранить политическое влияние, несмотря на частые смены руководства в португальском правительстве. Тем не менее в 1926 г., когда диктатор Салазар пришел к власти в результате военного переворота, а Португалия отказалась и от монархии, и от либеральной демократии, Э. Мониш полностью ушел из политики, так как только в рамках либеральной демократии видел возможным свое политическое процветание [Tan, Yi, 2014]. Таким образом, Э. Мониш покинул политическую сцену в возрасте 51 года и в дальнейшем посвятил себя уже исключительно исследовательской деятельности [Wolpert, 1999]. Однако, забегая вперед, отметим, что он возобновил политическую карьеру после того, как ушел в отставку с руководящих медицинских постов в 1944 г. [Pina, Correia, 2012].

Одна из первых процедур префронтальной лейкотомии

Таким образом, посвятив большую часть своих молодых лет политике, Э. Мониш лишь в 1926 г. смог сконцентрироваться на своих исследованиях в области неврологии [Tan, Yi, 2014]. Уже в достаточно немолодом для «начинающего ученого» возрасте, отойдя от политической и административной деятельности, Э. Мониш решил заняться изучением методики визуализации кровеносных сосудов ГМ с помощью рентгенографии. Полагая, что это поможет более точно диагностировать локализацию новообразований, Э. Мониш экспериментировал с введением рентгеноконтрастных веществ в артерии головы. Это позволило ему получить рентгеновские снимки и подробно изучить аномалии строения сосудистой сети ГМ [Tan, Yi, 2014]. Э. Мониш признавал, что уже существовавшая в то время рентгеноконтрастная вентрикулография (контрастирование желудочков ГМ путем введения рентгеноконтрастных веществ непосредственно в них) является полезным методом для локализации опухолей ГМ, но писал, что это «достигается в ограниченном числе случаев и с определенной долей риска», которая по тогдашним стандартам была неприемлемо высокой [Moniz, 1927]. В этой связи Э. Мониш

был вынужден разработать другую технику для визуализации органических поражений ГМ, например опухолей, а именно рентгеноконтрастную ангиографию [Wolpert, 1999]. В то время благодаря работам Жан-Поля Секара и Жака Форестье по рентгеноконтрастной миелографии (1921) [Мартынов, 1988] уже было известно, что позвоночный столб и спинной мозг могут быть успешно визуализированы с помощью введения рентгеноконтрастных веществ в спинномозговой канал. Интуиция подсказывала Э. Монишу, что по аналогичному принципу и сосуды ГМ могут быть визуализированы с помощью инъекционного введения рентгеноконтрастных (т.е. непрозрачных для рентгеновских лучей) веществ в кровоток и что при этом могут быть получены анатомические и физиологические данные, важные для понимания и изучения кровообращения в ГМ в норме и при различных патологиях ГМ [Antunes, 1974]. Э. Мониш называл изобретенную им церебральную артериографию «артериальной энцефалографией». Сначала он установил, что возможно визуализировать сонные артерии у трупа после введения рентгеноконтрастных веществ в них, и определил, какая концентрация вещества является оптимальной для выполнения этой задачи. Затем он начал пробовать выполнять рентгеноконтрастную артериографию сонных артерий на живых людях [Wolpert, 1999]. Первые восемь попыток оказались провальными (сонные артерии не визуализировались или визуализировались нечетко), и успех был достигнут только на девятой попытке [Wolpert, 1999].

Первоначально Э. Мониш использовал в качестве рентгеноконтрастных веществ соли стронция, а также бромид лития. Он попытался применить этот созданный им контраст у трех пациентов с подозрением на опухоль ГМ, проявлявшуюся эпилептиформными судорогами и паркинсоноподобными симптомами. К сожалению, и стронций, и литий обладали значительной токсичностью, поэтому не только визуализация оказалась неудачной, но один из пациентов умер в результате литиевого отравления. Это заставило ученого искать более безопасные способы рентгеновского контрастирования кровеносных сосудов. Так он пришел к идее использовать препараты неорганического йода, низкая токсичность которых к тому времени была уже хорошо известна (большие дозы йодида калия широко использовали и как отхаркивающее средство при бронхитах и пневмониях, и как средство противосифилитической и противотуберкулезной терапии, и как тиреостатик), и попробовал в качестве рентгеновского контраста, примененного у трех других пациентов, использовать 25%

раствор йодида натрия. Этот способ оказался более безопасным и позволил ему получить четкую ангиографию сонных артерий — первую в своем роде, без какого-либо проявления токсичности йода или осложнений [Tan, Yi, 2014]. В июле 1927 г. Э. Мониш представил свои выводы на заседании Общества неврологов в Париже, а затем во Французской академии медицины. Другие ученые ранее уже пытались визуализировать периферические структуры с использованием рентгеноконтрастных веществ, но Э. Мониш был первым, кто успешно применил рентгеноконтрастный метод для визуализации сосудов ГМ человека [Tan, Yi, 2014]. Его пионерская работа в этой области впоследствии привела к широкому использованию рентгеноконтрастной ангиографии сонных артерий для выявления внутренней окклюзии этих сосудов, которую раньше диагностировали только по клиническим признакам и часто ошибочно, в то время как многие случаи, когда эта патология действительно имела место, без ангиографии оставались невыявленными. Результаты своей работы Э. Мониш опубликовал в 1927 г., когда ему было 53 года, что, повторимся, считалось весьма почтенным возрастом для «начинающего ученого», ранее не имевшего значимых публикаций в области медицины [Moniz, 1927; Wolpert, 1999]. Э. Мониш занимался развитием ангиографии сосудов не только головы, но и других областей тела, в частности легких (пневмоангиографии) [Moniz, 1931].

Следующим и, вероятно, главным изобретением всей жизни Э. Мониша стала префронтальная лейкотомия, открывшая целую эру психохирургии. Решение ученого использовать психохирургический метод для лечения психических заболеваний основывалось на многих известных ему к тому времени фактах и публикациях, но основную роль, как принято считать, сыграло его знакомство с работой нейрофизиологов Карлайля Якобсена и Джона Фултона по изучению поведения обезьян-шимпанзе, у которых удаляли или разрушали обе лобные доли (при этом обезьяны становились необычно спокойными, малоинициативными и неагрессивными). Эту работу упомянутые ученые представили на Втором международном конгрессе по неврологии в Лондоне [Tan, Yi, 2014]. К тому же Э. Монишу было известно, что у человека ЧМТ, сопровождавшиеся размозжением или гибелью лобных долей, часто приводили не только к снижению интеллекта или развитию специфического «лобного синдрома», но и к купированию предсуществовавших до того агрессивности, навязчивостей, уменьшению или исчезновению бреда и галлюцинаций, депрессии, тревоги. На этом основании Э. Мониш предположил, что у психически больных

имеют место специфическое поражение именно префронтальной, лобной коры и дезорганизация нервных связей, исходящих из нее и связывающих ее с остальным мозгом. От этого вывода был один шаг до предположения о том, что разрушение «больной» лобной коры или иссечение исходящих из нее аномальных нервных связей может помочь больным с различными психическими заболеваниями. Работая на кафедре неврологии медицинского факультета Лиссабонского университета, Э. Мониш предположил, что у больных с навязчивостями и меланхолической депрессией можно попробовать добиться положительного результата, удалив или разрушив у них лобные доли [Tan, Yi, 2014]. Для того чтобы выполнить свою первую префронтальную лейкотомию, Э. Мониш разработал специальный игольчатый инструмент с выдвигающейся проволочной петлей. Инструмент был назван им «leucotome». Его нужно было проводить по задней поверхности лобной доли, рассекая волокна белого вещества головного мозга. До этого Э. Мониш уже пробовал вводить в лобные доли мозга больных этиловый спирт (к тому времени была разработана техника спиртовых или феноловых блокад периферических нервов, применявшаяся при невралгиях, болезненных нейропатиях, и было известно, что спирт или фенол убивает нервные клетки), также с определенным терапевтическим успехом. Первая в мире психохирургическая операция, а именно префронтальная лейкотомия по методу, изобретенному Э. Монишем, была проведена 12 ноября 1935 г. и была названа Нобелевским комитетом одним из наиболее важных открытий, сделанных когда-либо в психиатрии [Tan, Yi, 2014]. Первой пациенткой Э. Мониша, прооперированной им таким образом (т.е. подвергнутой префронтальной лейкотомии), была 63-летняя женщина, страдавшая от депрессии, тревоги, параноидного бреда, галлюцинаций и бессонницы. Спустя два месяца после операции Э. Мониш отметил, что у пациентки «тревога и беспокойство стремительно купировались с параллельным ослаблением параноидных проявлений». После опубликования Э. Монишем первых результатов своих экспериментов с префронтальной лейкотомией многие другие врачи, в том числе американские неврологи Уолтер Джексон Фримен II и Джеймс Уинстон Уоттс, с энтузиазмом восприняли эту процедуру, тем более что эффективных методов лечения психических заболеваний в то время было известно крайне мало. Например, практиковались такие методики, как лечение пролонгированным сном по Я. Клоэзи, судорожная терапия Л. Медуны, пиротерапия по Ю. Вагнер-Яуреггу, ИКТ по М. Закелю, но все они давали более или менее временный эффект, а психохирургия, казалось,

обещала психически больным долгожданное «исцеление». Упомянутые двое врачей, Уолтер Фримен и Джеймс Уоттс, переработали и усовершенствовали процедуру, в частности, изобретя трансорбитальный доступ без вскрытия черепной коробки, а также пересечение нервных путей, ведущих от префронтальной коры к остальному мозгу, вместо полного разрушения или удаления лобных долей, что сделало процедуру более безопасной в плане инфекционных осложнений, менее трудоемкой и выполнимой даже в амбулаторных условиях и под местной анестезией. В таком виде они принесли эту психохирургическую технику в США, попутно переименовав данную процедуру в «лоботомию». После этого началось активное внедрение этой методики по всему миру.

За свое изобретение психохирургического метода лечения психических заболеваний Э. Мониш был в 1949 г. удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине [Tan, Yi, 2014]. Однако следует отметить, что терапевтическая ценность психохирургического метода в лечении некоторых психозов, депрессий, навязчивых состояний была признана Нобелевским комитетом только спустя 14 лет после первых опытов Э. Мониша [Pina, Correia, 2012]. Интересно, что его номинировали на Нобелевскую премию пять (!) раз. Достоверно известно, что Э. Мониш был номинирован на Нобелевскую премию по физиологии и медицине в первый раз еще в 1928 г. за его изобретение рентгеноконтрастной церебральной ангиографии [Pina, Correia, 2012]. В 1933 г. его номинировали во второй раз, когда разработанная им диагностическая методика рентгеноконтрастной церебральной ангиографии стала более известной и широко применяемой. В 1937 г. его номинировали за изобретение этой же методики в третий раз. В 1944 г. — в четвертый раз, но уже за создание психохирургического метода лечения психических заболеваний, а именно методики префронтальной лейкотомии. Однако всякий раз Нобелевский комитет отвергал номинанта. В 1949 г. Э. Мониша номинировали в пятый раз — за изобретение префронтальной лейкотомии, и на этот раз Нобелевский комитет наконец счел его достойным премии [Pina, Correia, 2012]. К тому времени ученому было уже 75 лет, и он в течение 5 лет находился на пенсии, оставив практическую медицину и преподавание [Pina, Correia, 2012]. До тех пор, пока Э. Мониш не был удостоен Нобелевской премии «за открытие лечебного значения префронтальной лейкотомии при психозах» [Sourkes, 1966], вклад португальских врачей в медицину был практически неизвестен мировому научному сообществу.

Однако вскоре и специалисты, и общественность стали задавать вопросы о том, насколько на самом деле эффективна лоботомия и не являются ли ее последствия худшими, чем сама болезнь. Бесспорно, тогдашняя методика лоботомии (неселективной префронтальной лейкотомии) нередко давала осложнения и могла приводить (хотя и не всегда приводила) к значительному интеллектуальному снижению и эмоционально-волевому оскудению больных, к развитию у них специфического «лобного синдрома» (апато-абулия, необоснованная эйфория, неадекватный контроль за своими эмоциями, неадекватный смех, плач, неконтролируемое слюнотечение), а порой даже к глубокой инвалидизации. Таких больных нередко сравнивали со «счастливыми идиотами» или с «зомби». Метод также активно критиковали за «негуманность» (действительно, введение некоего инструмента за орбиты для пересечения нервных путей под местной анестезией, по современным меркам, выглядит достаточно брутально) и необратимость его последствий, а также за то, что многие больные либо подвергались ему принудительно, либо не осознавали возможных последствий и не были о них предупреждены. Сам Э. Мониш тоже попал под шквал критики за то, что якобы занижал осложнения, неадекватно вел медицинскую документацию и плохо наблюдал за пациентами, особенно в отдаленные периоды [Tan, Yi, 2014]. Кроме того, обнаружилось, что префронтальная лейкотомия, несмотря на свои нередко тяжелые последствия, далеко не всегда «радикально излечивала» от собственно психического заболевания: в отдаленные сроки, обычно через 10–15 лет, но иногда уже через несколько лет, у части больных восстанавливались нервные связи между лобной корой и остальным мозгом (аксоны из лобной коры «прорастали» в остальной мозг), и снова рецидивировали те же симптомы, по поводу которых предпринималось вмешательство: бред, галлюцинации, агрессивность, депрессия, тревога и др. Попытки же повторной лоботомии приводили к еще более глубокому интеллектуальному и эмоционально-волевому снижению и нарастанию неадекватности аффекта по сравнению с первым вмешательством.

Тем не менее, несмотря на всю эту критику, лоботомия на долгие годы стала одним из основных методов лечения в психиатрии и единственным на то время известным психохирургическим методом. До появления первых АП в 1950-е годы, когда лоботомия быстро попала в немилость и растворилась во мраке забвения, в одних только США было выполнено более 5000 операций [Tan, Yi, 2014]. Количество же подвергнутых лоботомии психически больных в мире измерялось

десятками тысяч. В СССР, однако, префронтальная лейкотомия была достаточно редка, а уже в 1953 г., когда в западном мире она еще применялась, она была полностью запрещена в СССР приказом Наркомздрава СССР. Этот запрет был продиктован политическими причинами, а именно поступавшими в то время со стороны западных психиатров в адрес советской психиатрии обвинениями в «негуманности», в политической ангажированности (выполнении политических заказов власти на удержание в больницах неугодных лиц) и др. В стремлении показать, что советская медицина гуманнее западной, Наркомздрав СССР и запретил эту методику в качестве своеобразного ответа на критику. Интересно, что и до запрета в СССР лейкотомия не была особенно популярной: насколько можно судить (точных данных не сохранилось), за все время применения этого метода в Советском Союзе было проведено не более 50 лоботомий, и все они были предприняты в случаях, сочтенных абсолютно терапевтически безнадежными. Таким образом, злоупотреблений лоботомией в СССР, по сравнению с западными странами, было крайне мало или вообще не было.

Префронтальная лейкотомия действительно помогала купировать бред, галлюцинации, агрессивность, навязчивости, депрессию и тревогу, и в этом плане она была статистически сравнима по эффективности с такими методиками, как ИКТ, ЭСТ, КСТ, и превосходила терапию длительным сном. Однако, учитывая недостатки и ограничения этого метода, его необратимость и возможные тяжелые последствия, вскоре после их обнаружения его стали применять весьма ограниченно, в редких, наиболее тяжелых и резистентных случаях, в качестве «терапии отчаяния» или «терапии последней надежды» [Pina, Correia, 2012]. Появление в 1952 г. хлорпромазина и в 1957 г. имипрамина изменило терапевтические подходы к лечению соответственно психозов и депрессивных состояний, и с этого времени префронтальная лейкотомия стала применяться все реже. Однако в своем современном виде, в качестве модифицированной селективной лейкотомии, проводимой высокоточными фрезами под общей анестезией после предварительного тщательного изучения с помощью микроэлектродов характера патологических сигналов, исходящих из лобной коры в моменты, когда больной испытывает возбуждение, галлюцинирует или бредит, в некоторых редких, особенно резистентных случаях применяется и по сей день [Pina, Correia, 2012].

За год до своей смерти Э. Мониш сам провел обобщающий анализ практического применения разработанной им (немодифицированной) префронтальной лейкотомии. Он резюмировал, что этот метод,

несомненно, дает хороший и длительный (многолетний, а иногда и пожизненный) терапевтический результат, особенно у пациентов с тревогой и ажитацией (возбуждением), агрессивностью, но вместе с тем имеет серьезные ПЭ, приводя в первую очередь к специфическим «лобным» изменениям личности, напоминающим тяжелое слабоумие или тяжелый шизофренический дефект, а также к аффективному оскудению, уплощению аффекта или его неадекватности [Pina, Correia, 2012].

Помимо своих занятий политикой, государственной деятельностью, экспериментальной и клинической неврологией Э. Мониш был очень плодовитым литературным автором. За свою жизнь он опубликовал 22 книги и 242 статьи [Pina, Correia, 2012]. Свои труды он посвящал далеко не только медицине. Например, один из них представлял собой описание жизни и творчества знаменитого португальского врача, педагога и философа Педру Испанско-Португальского, который был впоследствии избран Папой Иоанном XXI [Tondreu, 1985]. В возрасте 74 лет, подражая Клоду Бернару и Рамону-и-Кахалю, Э. Мониш написал свою автобиографию под названием «Секреты научного исследователя» [Fernandes, 1983]. Он также опубликовал труд об истории игральных карт, отражавший его интерес к азартным играм [Tan, Yi, 2014]. Что же касается именно медицинской деятельности, то Э. Мониш написал 112 статей и 2 книги в области неврологии, что выглядит особенно впечатляюще, учитывая, что к научной деятельности он пришел уже в достаточно немолодом возрасте, после того как оставил политику и государственную службу. Будучи профессором неврологии в Лиссабонском университете, он также написал монографии о травмах ЦНС и периферических нервов и о болезни Паркинсона [Tan, Yi, 2014].

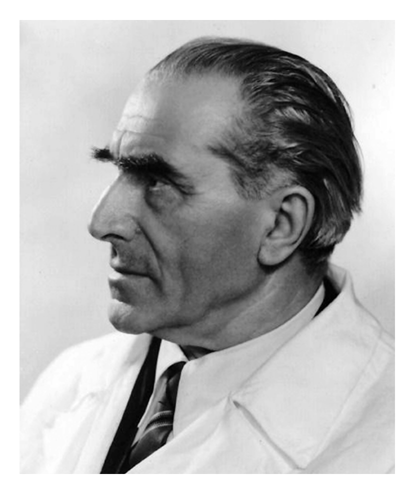
За свои научные достижения он был избран почетным доктором Университетов в Бордо и Лионе, президентом Академии наук в Лиссабоне, действительным членом Академии медицинских наук в Париже, Академии медицинских наук в Мадриде, почетным членом Общества британских нейрохирургов, почетным членом Королевского общества медицины в Лондоне и многих других медицинских организаций [From Nobel lectures, 1964].

Согласно воспоминаниям очевидцев, Э. Мониш был преданным и сострадательным врачом (несмотря на все, казалось бы, «ужасы» той методики, которую он ввел в практику!) и блестящим педагогом, что привлекало большое количество врачей на его лекции [Tan, Yi, 2014]. Он очень любил детей, отчасти, возможно, потому, что у него не было собственных [Tan, Yi, 2014], владел обширной библиотекой

и коллекцией антиквариата, ценил искусство, историю и литературу, регулярно читал лекции на разнообразные темы в качестве президента Академии наук Лиссабона. В 1939 г. Э. Мониш пережил покушение со стороны пациента, больного шизофренией, получив несколько серьезных огнестрельных ранений, однако выжил [Tan, Yi, 2014]. Э. Мониш умер от внутреннего кровотечения в возрасте 81 года 13 декабря 1955 г.

Литература

1. Мартынов Ю.С. Практикум по нервным болезням и нейрохирургии. Рипол Классик, 1988.
2. Antunes J.L. Egas Moniz and cerebral angiography // Journal of Neurosurgery. 1974. Vol. 40. No. 4. P. 427–432.
3. Fernandes B. Egas Moniz, pioneero de descobrimentos medicos. Instituto de cultura et lingua portuguese. Divisao de publicacoes. Lisboa, 1983.
4. From Nobel lectures. Physiology or medicine 1942–1962. Amsterdam: Elsevier Publishing Company, 1964.
5. Gorelick P.B., Biller J. Egas Moniz: Neurologist, statesman, and Nobel laureate // The Journal of Laboratory and Clinical Medicine. 1991. Vol. 118. No. 2. P. 200–202.
6. Moniz E. Arterial encephalography, its importance in the localization of cerebral tumors // Journal of Neurosurgery. 1964. Vol. 21. No. 2. P. 145–156.
7. Moniz E. et al. Angiopneumographie // Presse Medicine. 1931. Vol. 39. P. 996–999.
8. Pina M.E., Correia M. Egas Moniz (1874–1955); cultura e ciência // História. 2012. Vol. 19. No. 2. P. 431–450.
9. Schuck H. et al. Nobel: The man and his prizes. Norman, Oklahoma: Universily of Oklahoma Press, 1950.
10. Sourkes L. Nobel prize winners in medicine and physiology 1901–1965. London; New York, 1966.
11. Tan S.Y., Yip A. António Egas Moniz (1874–1955): Lobotomy pioneer and nobel laureate // Singapore Medical Journal. 2014. Vol. 55. No. 4. P. 175–176.
12. Tondreu R. Egas Moniz 1874–1955. Father of cerebral angiography, father of psychosurgery, neurologist and psychiatrist, politician and diplomat, Nobel laureate // Radiographics. 1985. No. 5. P. 994–997.
13. Wolpert S.M. Neuroradiology classics // American Journal of Neuroradiology. 1999. Vol. 20. No. 9. P. 1752–1753.



Уго Черлетти (Ugo Cerletti)
(1877–1963)

ПРОФЕССОР УГО ЧЕРЛЕТТИ — ОТЕЦ СОВРЕМЕННОЙ ЭЛЕКТРОСУДОРОЖНОЙ ТЕРАПИИ

Уго Черлетти родился в г. Конельяно (регион Венето) в Италии 26 сентября 1877 г. Сохранились сведения о том, что его отец был доцентом в местной школе виноделия [Postel, Quetel, 1983; Endler, 1988]. Известно, что его семья была переселенцами из Ломбардии [Shorter, Healy, 2007]. У. Черлетти начал обучение в Турине в Римском университете на факультете медицины [Postel, Quetel, 1983]. Еще будучи студентом, он начал интересоваться научными исследованиями и провел целый год за границей, в Германии и Франции, где учился у самых выдающихся неврологов и психиатров своего времени: сначала в Париже у Пьера Мари, а затем в Мюнхене у Эмиля Крепелина, человека, которого не без оснований считают «отцом» всей современной научной психиатрии [Shorter, Healy, 2007], у первооткрывателя одной из форм старческого слабоумия, ныне названной в его честь, Алоиса Альцгеймера, затем в Гейдельберге у известного невропатолога Франца Ниссля [Postel, Quetel, 1983; Pallanti, 1999]. После этого У. Черлетти вернулся в Италию и завершил там свое медицинское образование, окончив в 1901 г. Римский университет и получив по его

окончании множество академических наград [Shorter, Healy, 2007]. После этого У. Черлетти начал учиться у Джованни Мингаззини, которого называли «лучшим анатомом нервной системы в Италии». Известно также, что У. Черлетти учился и работал у патогистолога Камилло Гольджи, который изобрел способ селективного окрашивания нервных клеток с использованием, в частности, коллоидного серебра, и участвовал в установлении патогенеза некоторых психических заболеваний [Aruta, 2011]. Таким образом, можно сказать, что У. Черлетти был воспитанником римской школы слияния психиатрии и гистологии, представители которой придавали большое значение гистологическому исследованию тканей при нервных и психических заболеваниях [Aruta, 2011].

Уже на ранних этапах своей научной деятельности У. Черлетти, изучая вопросы гистологии и патогистологии НС, сумел продемонстрировать, что нервная ткань имеет характерный способ реагирования на различные патогенные раздражители [Pallanti, 1999]. Другие важные работы, которые провел У. Черлетти по изучению патогистологии НС, были посвящены патологии сосудов ГМ, например периваскулярных телец (сегодня известных как «корпускулы Черлетти»), а также изучению патогистологии нейроглии [Pallanti, 1999]. В начале своей практической врачебной деятельности У. Черлетти работал в Риме в психиатрической клинике, в поликлиническом отделении нервных болезней. Сам он вспоминал, что по сравнению с клиниками Франции и Германии «психиатрические больницы в Италии в те годы были полным захолустьем» [Shorter, Healy, 2007]. Интересуясь биологической психиатрией, У. Черлетти стал помощником профессоров Эцио Скиаманна и Аугусто Тамбурини, двоих самых известных академических психиатров Италии перед Первой мировой войной. В то время термин «помощник» означал фактически ученика (в сегодняшних условиях — ординатора). В клинике нервных и душевных болезней при Римском университете, где работал У. Черлетти, он основал небольшую лабораторию для исследования нервных болезней. Там он вместе с коллегой Гаэтано Перусини, врачом-неврологом, который через несколько лет погиб на одном из фронтов Первой мировой войны, подготовил множество тонких гистологических срезов ткани ГМ, полученных после смерти больных от различных нервных и психических болезней, и тщательно изучал их под микроскопом, описывая свои находки [Shorter, Healy, 2007].

Известно, что У. Черлетти принимал участие в Первой мировой войне как военный врач «Альпийского войска». Интересно, что,

принимая участие в боевых действиях, он также отметился некоторыми изобретениями в военной сфере. Например, он участвовал в разработке белых комбинезонов, которые затем стали служить маскировкой для солдат на снегу [Endler, 1988]. Кроме того, он изобрел предохранитель для винтовки с задержкой времени [Endler, 1988] и адаптировал взрыватель замедленного действия, который в дальнейшем с успехом использовали в итальянской армии [Postel, Quetel, 1983]. Это еще раз подтверждает давно известную поговорку о том, что «талантливый человек талантлив во всем». Как видно из приведенных фактов, Уго Черлетти обладал не только обширными медицинскими знаниями, но и инженерной смекалкой.

Закончив военную службу, примерно в 1919 г. У. Черлетти стал директором Института нейробиологии в Милане. При этом институте была собственная огромная больница на 3500 коек, в которой в свою очередь располагалась научно-исследовательская лаборатория [Shorter, Healy, 2007]. В должности директора института У. Черлетти проработал 5 лет, с 1919 по 1924 г. [Pallanti, 1999]. В 1924 г. он начал читать лекции по нейропсихиатрии в г. Бари. В 1928 г. занял должность профессора на кафедре у Энрико Морселли в Университете Генуи [Postel, Quetel, 1983]. Наконец, в 1935 г., уже в возрасте 58 лет, он возглавил кафедру психических и неврологических заболеваний в Университете Рима. Именно в период работы заведующим кафедрой он совершил главное открытие своей жизни — изобрел методику ЭСТ для лечения психических расстройств [Postel, Quetel, 1983; Shorter, Healy, 2007]. Все психиатрические клиники, где работал У. Черлетти, до сих пор несут на себе отпечаток его больших организаторских способностей как в клинической, так и в научной и в учебной своей части.

С учетом исторической роли основополагающего научного открытия У. Черлетти, которым по праву считается изобретение ЭСТ, остановимся на предыстории этого события несколько подробнее. По собственным воспоминаниям У. Черлетти, он, как и любой другой невролог того времени, придавал большое значение изучению эпилепсии [Cerletti, 1940], поскольку ее клиническая симптоматика очень сложна и многообразна и может имитировать многие другие психические и неврологические заболевания (например, известно такое явление, как эпилептические психозы). В этой связи эпилепсию считали связанной со многими областями психиатрии и неврологии, а ее изучение — ключом к пониманию природы различных психических и неврологических заболеваний. Еще в 1931 г., работая в Генуе,

Аппарат для ЭСТ Черлетти–Бини (фото А. Олексеева)

У. Черлетти обратил внимание на характерные для эпилепсии склеротические и атрофические поражения гиппокампа (гиппокампальную атрофию и склероз). Это привело ученого к мысли исследовать эпилептические повреждения ГМ, вызывая экспериментальные припадки у животных [Cerletti, 1940]. При этом он сразу отверг в своих экспериментах судорожные яды, такие как камфора, коразол, стрихнин, пикротоксин, полагая, что они могут вызывать повреждения ГМ, которые трудно будет отличить от повреждений ГМ, возникающих вследствие самого припадка. В 1933 г. физиолог Виале Гаэтано высказал У. Черлетти мысль о том, что непосредственная электрическая стимуляция ГМ (путем приложения электродов к голове животного) также может быть токсичной и вызывать повреждения ГМ, которые будет трудно дифференцировать от вызванных самим заболеванием. У. Черлетти воспринял эту идею (забегая вперед, отметим, что она позже оказалась неверной) и начал проводить эксперименты на собаках, вставляя один электрод в рот животного, а другой — в его задний проход, чтобы не оказывать электровоздействие непосредственно на ГМ [Shorter, Healy, 2007]. Этот метод использовали в то время многие физиологи: эпилептический припадок индуцировали с помощью пропускания электрического тока напряжением примерно 125 вольт через все тело животного [Cerletti, 1940]. Однако позже У. Черлетти обнаружил, что подобный метод индукции припадков

у животных имеет один недостаток: в тех случаях, когда линии тока проходили через сердце животного, электростимуляция могла привести к развитию сердечной аритмии или к остановке сердца и смерти животного. Одновременно с этим У. Черлетти удалось показать, что вопреки первоначальной идее, высказанной В. Гаэтано, прямая электростимуляция ГМ в адекватной дозе ***не*** вызывает патогистологических изменений в ткани ГМ подопытных животных и в целом является безопасным методом индукции экспериментальных припадков. С того времени У. Черлетти в своих исследованиях перешел от электростимуляции всего тела животного к электростимуляции его ГМ [Cerletti, 1940].

В 1933 г. М. Закель ввел в психиатрическую практику ИКТ, а в 1935 г. Л. Медуна разработал метод судорожной терапии психических заболеваний с помощью внутримышечного введения больших доз масляного раствора камфоры, которую он затем заменил внутривенной инъекцией коразола (кардиазола, пентаметилентетразола) [Быков, 2014]. В 1936 г. У. Черлетти в сопровождении двух ассистентов, Лючио Бини и немецкого психоневролога Лотара Калиновски, поехал в Вену, чтобы воочию увидеть ИКТ М. Закеля. Там он и его ассистенты впервые смогли наблюдать также применение КСТ [Shorter, Healy, 2007]. Уже тогда У. Черлетти был удивлен тем фактом, что Л. Медуна не попытался использовать электростимуляцию для того, чтобы вызвать лечебный судорожный припадок [Metastasio, Dodwell, 2013]. К появившейся в 1936 г. первой психохирургической операции — префронтальной лейкотомии (лоботомии) У. Черлетти относился отрицательно, так как считал, что этот метод лечения психических заболеваний слишком радикален, и справедливо указывал на нередко тяжелые инвалидизирующие последствия лоботомии для интеллекта и социального функционирования психически больных [Piazzi et al., 2011]. В ходе визита в Австрию у У. Черлетти зародилась идея заменить метод КСТ применением электростимуляции ГМ. К такому выводу его подтолкнул тот факт, что больные, подвергавшиеся воздействию коразоловой терапии, очень боялись этого метода лечения и принимали всяческие меры для того, чтобы его избежать (от попыток прятаться от персонала в шкафах и под кроватями до самоубийств), поскольку с момента введения коразола и до потери сознания проходило несколько минут, в течение которых больной испытывал сильнейшую ПА, страх, тревогу, удушье, сердцебиение. В то же время, исходя из опыта своих экспериментов на собаках и других животных, У. Черлетти уже знал о том, что при электростимуляции

ГМ потеря сознания бывает практически мгновенной, а момент, непосредственно предшествующий этому, часто амнезируется [Shorter, Healy, 2007]. Это придало новый импульс его исследованиям по искусственному вызыванию припадков у животных с помощью электростимуляции ГМ, и по возвращении в Италию он возобновил свои эксперименты [Cerletti, 1940; Pallanti, 1999]. В процессе этих исследований команде У. Черлетти удалось показать, что индукция искусственных припадков с помощью электрической стимуляции мозга не вызывает каких-либо гистологических повреждений ткани ГМ у подопытных собак и свиней. Эти эксперименты вызвали у У. Черлетти и его ассистентов постепенное осознание, что такой способ вызывания припадков можно применить и для лечения шизофрении, подобно КСТ.

Существует легенда о том, что будто бы идея об использовании электричества для индуцирования судорог у человека пришла У. Черлетти и Л. Бини после того, как они посетили по приглашению отца невесты Л. Бини, богатого мясника, принадлежавший ему мясокомбинат. Владелец предприятия очень гордился гуманностью убийства животных на своей бойне. Перед тем как перерезать животному (корове или свинье) горло и начать свежевать тушу, животное оглушали сильным ударом электрического тока в голову [Shorter, Healy, 2007]. Потеря сознания у животного наступала практически мгновенно, иногда возникали судороги, но при этом животное фактически не было убито, а лишь оглушено и впадало в бессознательное состояние, которого хватало для перерезания животному горла [Cerletti, 1940]. Однако, хотя У. Черлетти и Л. Бини действительно посещали эту скотобойню, увиденное ими на самом деле было для них лишь еще одним толчком в направлении проводимых ими экспериментов, еще одним подтверждением верности их догадок и выбранного пути, а не непосредственной причиной изобретения ЭСТ. Их эксперименты на животных начались гораздо ранее. Более того, как вспоминал позже сам У. Черлетти, инициатива посещения скотобойни принадлежала ему самому, а вовсе не отцу невесты Л. Бини, и была связана именно с тем, что он прослышал об использовании на предприятии электрического тока для оглушения животных перед их умерщвлением [Cerletti, 1940]. Тем не менее увиденное ими, безусловно, придало новый импульс их исследованиям и укрепило их уверенность в безопасности и нелетальности метода (ведь ток не убивал животное, а лишь оглушал его, вызывая потерю сознания и иногда судороги). После посещения скотобойни У. Черлетти и Л. Бини продолжили эксперименты

с параметрами электрического тока для вызывания припадков у животных. С этой целью У. Черлетти попросил Л. Бини сконструировать такой аппарат, который бы мог использоваться для вызывания припадков у собак и позволял бы точно калибровать необходимую дозу тока [Shorter, Healy, 2007]. Такой аппарат Л. Бини и сделал, строго следуя инструкциям профессора У. Черлетти. Ученые экспериментировали на животных до тех пор, пока не почувствовали уверенность в том, что они в состоянии безопасно вызвать с помощью электрического тока припадок у человека и более или менее точно определить нужные для этого параметры тока.

Только после долгого этапа исследований на животных и тщательной подготовки У. Черлетти и Л. Бини решились провести сеанс ЭСТ у человека. Было это 11 апреля 1938 г. в Риме [Metastasio, Dodwell, 2013]. Первая процедура ЭСТ была выполнена ими в клинике нервных и психических болезней Римского королевского университета. Подвергнутый ЭСТ пациент был хроническим больным шизофренией без определенного места жительства и без родственников (что уменьшало, с точки зрения У. Черлетти и Л. Бини, риск предъявления к ним претензий в случае каких-либо неблагоприятных последствий). Он был доставлен полицией в больницу за несколько недель до этого исторического сеанса, после того как его обнаружили в беспомощном состоянии, галлюцинирующим и бредящим, на одном из вокзалов Рима [Aruta, 2011]. На момент проведения ему сеанса пациент находился в состоянии кататонического ступора. Первая попытка индуцировать припадок оказалась неудачной — судорог не наступило, потери сознания тоже; не было и какого-либо улучшения состояния. В какой-то момент Л. Бини, будучи сильно расстроен и огорчен неудачей, даже высказал мысль о том, что, возможно, метод, который работает на животных, неэффективен у человека, и индуцировать судороги током им вообще не удастся. Однако У. Черлетти отверг эту мысль и попросил Л. Бини перенастроить аппарат таким образом, чтобы увеличить выдаваемую дозу тока. Через несколько дней ученые повторили свою попытку, и на этот раз удачно: больной потерял сознание и выдал качественный генерализованный судорожный припадок, длившийся 117 секунд [Shorter, Healy, 2007]. Первый в истории эффективный сеанс ЭСТ прошел без каких-либо осложнений. По легенде, этот больной сразу же по пробуждении после припадка, будучи до того в состоянии кататонического ступора с мутизмом, закричал: «Что вы со мной сделали?!» — и это привело и обоих ученых, и присутствовавших при сеансе медсестер в полное

изумление и восторг. Однако, как вспоминал сам У. Черлетти позднее, в действительности улучшение у этого больного было не столь эффектным и стало заметным лишь после нескольких первых сеансов. После проведения 11 процедур ЭСТ пациент был, впервые за многие годы болезни, выписан из больницы в состоянии ремиссии [Pallanti, 1999].

Последующие работы как самого У. Черлетти, так и других авторов показали, что ЭСТ является безопасным и высокоэффективным лечением, особенно при аффективных расстройствах, но не только: она помогает добиться клинического улучшения и при шизофрении, и при кататонических состояниях различной природы, и при отказе от еды различной этиологии, и при ОКР и др. В результате методика ЭСТ быстро получила широкое международное признание и распространилась по всему миру, включая СССР, а затем в России [Нельсон, 2005]. В 1947 г. Национальный исследовательский институт открыл в Риме центр изучения патофизиологии ЭСТ [Pallanti, 1999]. Благодаря высокой безопасности и эффективности, а также удобству и простоте применения ЭСТ быстро вытеснила химическую судорожную терапию Ласло Медуны и почти вытеснила ИКТ (на Западе — полностью, в России и странах СНГ — в значительной степени). В своем современном, модифицированном варианте, включающем полное анестезиологическое обследование больного перед началом курса лечения, получение добровольного информированного согласия во всех не ургентных случаях, анестезиологическое пособие (общую анестезию, искусственную вентиляцию легких с применением миорелаксантов, премедикацию, мониторинг жизненно важных параметров и терапевтического качества припадка), ЭСТ и сегодня, в начале XXI в., остается важной частью нашего терапевтического арсенала при лечении психических заболеваний, особенно их наиболее тяжелых и резистентных форм.

Во время Второй мировой войны внутриполитическая обстановка в Италии была настолько гнетущей, что в 1942 г. У. Черлетти, будучи принципиальным противником режима Муссолини, в знак протеста против политики руководства страны отказался стать президентом Итальянского психиатрического общества, несмотря на массированное давление на него со стороны властей [Passione, 2004]. Он согласился занять эту должность только на XXIII съезде общества, уже в 1946 г., спустя два года после победы союзников и казни Муссолини [Passione, 2004]. После Второй мировой войны У. Черлетти, будучи не только психиатром, но и гистологом, начал изучать механизмы

терапевтического действия ЭСТ, пытаясь обнаружить морфологический субстрат вызываемого улучшения состояния, однако эти попытки оказались неудачными. Как предположил ученый, индуцируемые ЭСТ изменения в высшей нервной деятельности настолько тонки, что их невозможно обнаружить гистологически, и действие методики проявляется на нейрогуморальном, биохимическом уровне. Он также выдвинул гипотезу о том, что во время вызванного припадка в мозге образуются некие «акроагонины», поскольку ЭСТ, по его мнению, является своего рода «мягкой разновидностью агонального шока», «квазиумиранием», а с помощью этих «акроагонинов» мозг больного якобы сопротивляется данному процессу и в итоге побеждает и выживает. Кроме того, У. Черлетти также считал, что во время сеанса ЭСТ в мозге образуется некий полипептид эутимезин, якобы обладающий способностью нормализовать настроение. На основании этой теории, а также с целью избежать необходимости реального проведения ЭСТ больным и связанных с этим трудностей и осложнений, У. Черлетти начал пытаться вводить пациентам низкомолекулярный диализат мозга свиней, предварительно подвергнутых ЭСТ, полагая, что тем самым сможет доставить в их организм те самые «акроагонины» и эутимезин [Cerletti, 1956]. Эти попытки наряду с пиротерапией Ю. Вагнер-Яурегга можно считать предтечей современной психофармакологии, базирующейся на введении в организм больного химических веществ с определенными психотропными свойствами [Piazzi et al., 2011]. Интересно, что изобретенные У. Черлетти низкомолекулярные диализаты мозга свиней и крупного рогатого скота все-таки нашли применение в медицине в виде церебролизина и кортексина, хотя в их механизмах действия и не оказалось ничего специфичного для ЭСТ.

В своей долгой научной деятельности в качестве психиатра, невролога, патогистолога У. Черлетти опубликовал 113 оригинальных научных работ, в том числе о патогистологии при болезни Альцгеймера (описав характерные амилоидные бляшки и фибриллы), о строении и функциях нейроглии, о гематоэнцефалическом барьере при нейросифилисе и механизмах действия пиротерапии через повышение его проницаемости и о многом другом. В качестве признания его научных заслуг в 1950 г. У. Черлетти получил звание почетного профессора Университета Сорбонны (Париж) в дополнение к длинному списку наград и степеней, которые он заслужил своей долгой и плодотворной научной жизнью. Его выдвигали на звание Нобелевского лауреата за изобретение ЭСТ, однако номинация была отвергнута Нобелевским комитетом (на наш взгляд, несправедливо, так как он заслуживает

этой премии ничуть не меньше, чем Ю. Вагнер-Яурегг или Э. Мониш). Уго Черлетти умер в Риме 25 июля 1963 г. в возрасте 87 лет.

Литература

1. Быков Ю.В. Манфред Закель — основоположник инсулинокоматозной терапии // Дневник психиатра. 2014. № 4. С. 16–17.
2. Нельсон А.И. Электросудорожная терапия в психиатрии, наркологии и неврологии. М., 2005.
3. Aruta A. Shocking waves at the museum: The Bini–Cerletti electro-shock apparatus // Medical History. 2011. Vol. 55. No. 3. P. 407–412.
4. Cerletti U. L'Elettroshock // Rivista Sperimentale di Frenatria. 1940. Vol I.P. 209–310.
5. Cerletti U. Electroshock therapy // The great physiodynamic therapies in psychiatry: An historical appraisal / Ed. by A.M. Sackler et al. New York: Hoeber-Harper, 1956. P. 91–120.
6. Endler N.S. The origins of electroconvulsive therapy (ECT) // Convulsive Therapy. 1988. Vol. 4. No. 1. P. 5–23.
7. Metastasio A., Dodwell D. A translation of 'L´ Elettroshock' by Cerletti & Bini, with an introduction // The European Journal of Psychiatry. 2013. Vol. 27. No. 4. P. 231–239.
8. Pallanti S. Images in psychiatry: Ugo Cerletti, 1877–1963 // The American Journal of Psychiatry. 1999. Vol. 156. No. 4. P. 630.
9. Passione R. Italian psychiatry in an international context. Ugo Cerletti and the case of electroshock // History of Psychiatry. 2004. Vol. 15. P. 83–104.
10. Piazzi A., Testa L., Del Missier G. et al. The history of Italian psychiatry during Fascism // History of Psychiatry. 2011. Vol. 22. P. 251–267.
11. Postel J., Quetel C. Histoire de la psychiatrie. Toulouse, 1983.
12. Shorter E., Healy D. Shock therapy: A history of electroconvulsive treatment in mental illness. Rutgers University Press, 2007.

Курт Шнайдер (Kurt Schneider)
(1887–1967)

КУРТ ШНАЙДЕР — УЧЕНЫЙ И ГУМАНИСТ

Курт Шнайдер родился 7 января 1887 г. в Крайльсхайме, Германия [Lake, 2012], в семье юриста Пауля Шнайдера и его жены Юлии. Он изучал медицину и философию в Берлинском и Тюбингенском университетах [Förtsch, 2012]. В 1912 г. К. Шнайдер защитил диссертацию на степень доктора медицины, посвященную психопатологии корсаковских психозов [Schneider, 1912]. После военной службы во время Первой мировой войны он завершил свою специализацию и получил диплом в области психиатрии [Lake, 2012]. В 1922 г. он был назначен адъюнкт-профессором психиатрии в Кёльнском университете. В 1927 г. К. Шнайдер женился на Хедвиге фон Реклингхаузен. В 1931 г. стал директором клинического отделения Института психиатрических исследований в Мюнхене (ранее основанного Э. Крепелином, ныне это Институт психиатрии им. Макса Планка), а также занял пост главного врача психиатрического отделения в городской больнице Мюнхена [Förtsch, 2012]. Пик его научной и врачебной активности пришелся на времена гитлеровской Германии. Известно, что К. Шнайдер не был членом НСДАП (что для руководителя институтского подразделения в то время само по себе было проявлением смелости и принципиальности, так как уже на первом этапе

проводившейся нацистами политики нацификации науки все руководство университетов и институтов вплоть до заведующих кафедрами и отделениями подлежало увольнению и замене членами НСДАП, на втором этапе постепенной замене подлежал профессорско-преподавательский состав). В отличие от многих своих коллег-врачей, он не принимал никакого участия в кампаниях по принудительной стерилизации, а затем и эвтаназии психически больных, широко внедрявшихся нацистской партией [Förtsch, 2012]. Напротив, с начала 1940-х годов он активно сопротивлялся приказам нацистского правительства обеспечить им доступ к психиатрическим больницам и домам престарелых для проведения бесчеловечных медицинских экспериментов над больными и стариками, которые ставили и планировали нацистские «медики» [Förtsch, 2012]. Известно также, что к концу войны К. Шнайдер лично спас от нацистского преследования несколько еврейских семей [Förtsch, 2012].

Отвращение к развивавшейся волне нацистской евгеники в психиатрии заставило К. Шнайдера отказаться от должности и уйти из института на фронт Второй мировой войны, где он служил старшим врачом и психиатром-консультантом [Lake, 2012]. Некоторые радикально настроенные антифашисты в связи с этим поднимают вопрос о том, насколько этически чист К. Шнайдер в связи со своей деятельностью в период нацистского режима (хотя, напомним, согласно материалам Нюрнбергского процесса «честные солдаты вермахта», лично не виновные в военных преступлениях режима, в отличие от членов руководства НСДАП, сотрудников гестапо и СС, нацистскими преступниками не считаются; честным солдатом, вернее, врачом был и К. Шнайдер). Например, Дирк Власий предъявляет К. Шнайдеру счет за то, что тот, по его мнению, всего лишь молчал и держал политическую дистанцию от нацистов и их преступлений, а не выступал открыто против [Blasius, 1994]. Как отмечали многие другие, менее радикально настроенные антифашисты, очень легко критиковать подобное молчание, будучи самому в безопасности и покое, но трудно вести себя правильно, оказавшись в тех условиях, в которых вынуждены были работать К. Шнайдер и остальные ученые. Тех, кто открыто выступал против нацизма, а не оказывал молчаливое, пассивное сопротивление или саботировал нацистские инициативы, было очень мало, и все они подвергались суровым репрессиям, поэтому после войны такие антинацистски настроенные ученые активно привлекались для восстановления разрушенных войной и политикой нацификации медицинских и научных учреждений. К. Шнайдер не был

исключением. В 1946 г. он был приглашен в Гейдельбергский университет и назначен на должность профессора, а затем заведующего кафедрой психиатрии и неврологии медицинского факультета, потом декана медицинского факультета [Lake, 2012]. В должности заведующего этой кафедрой он и проработал до 1955 г., пока не ушел на пенсию [Lake, 2012]. В 1966 г. К. Шнайдер получил престижную психиатрическую награду — Золотую медаль имени Э. Крепелина (сейчас она называется Медаль имени Крепелина–Альцгеймера).

Курт Шнайдер умер 27 октября 1967 г. в Гейдельберге [Förtsch, 2012], а 18 июля 2012 г. дорога в районе «Хиртенвезен II Западный» в Крайльсхайме была названа в его честь [Förtsch, 2012].

Основные научные достижения Курта Шнайдера

На сегодняшний день К. Шнайдер является одним из «последних великих деятелей классической психопатологии» и психиатром с международной репутацией. Именно он вместе с Карлом Ясперсом основал знаменитую Гейдельбергскую школу психиатрии. Вклад К. Шнайдера в науку состоял в первую очередь в улучшении методов диагностики в психиатрии.

Условно все основные научные достижения ученого можно разделить на три большие группы.

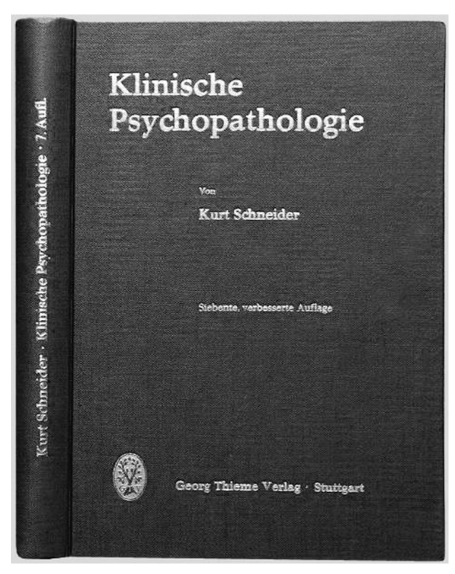
1. Вклад в улучшение методов диагностики шизофрении. К. Шнайдер впервые выделил и описал некоторые симптомы как патогномоничные для шизофрении («симптомы первого ранга», first-rank symptoms). Они и по сей день играют чрезвычайно важную роль в диагностике этого заболевания и в качестве таковых входят во все современные диагностические системы, такие как МКБ-10, а также Диагностическое и статистическое руководство АПА по психическим и поведенческим расстройствам вплоть до его нынешнего, 5-го, пересмотра (DSM-5). Наличие у больного всего лишь одного из этих выделенных К. Шнайдером в качестве патогномоничных для шизофрении «симптомов первого ранга» по сей день является достаточным основанием для диагностики шизофрении [Nordgaard et al., 2008].

По мнению К. Шнайдера, для диагностики шизофрении должно быть достаточно простого клинического наблюдения за симптомами и поведением больного (т.е. не требуется построения сложных психоаналитических или психопатологических теорий в каждом конкретном случае). Таким образом, К. Шнайдер отменил предложенную

ранее О. Блейлером иерархию основных симптомов и нозологических принадлежностей и выделил ряд достаточно простых формальных критериев для диагностики шизофрении, среди которых особое значение придал ряду патогномоничных именно для нее первичных психотических симптомов, которые и получили название «симптомов первого ранга» [Novella, Huertas, 2010].

Следуя традициям описательно-феноменологической психиатрии, заложенным К. Ясперсом, К. Шнайдер стремился запечатлеть субъективные переживания пациентов, больных шизофренией, с описательной и аналитической точек зрения, не строя при этом сложных психоаналитических или психопатологических теорий. В 1938 г. он впервые представил свою концепцию «симптомов первого ранга», патогномоничных для шизофрении. Среди них он выделил, в частности, «симптом открытости мыслей» (бредовую убежденность больного в том, что его мысли доступны для чтения другим людям или «произносятся вслух»), симптом «чужеродности, навязанности мыслей» (бредовую убежденность больного в том, что его мысли не принадлежат ему, вкладываются ему в голову другими людьми или, например, инопланетянами), симптом внешнего контроля (бредовую убежденность больного в том, что его действия и движения контролируются другими, не принадлежат ему или совершаются не по его воле), вербальные псевдогаллюцинации, галлюцинации соматического чувства (сенестопатии), симптом «веры в наличие экстрасенсорных способностей» (бредовую убежденность больного в том, что он в свою очередь способен читать мысли других или оказывать воздействие на них), бред преследования и воздействия. Эти патогномоничные для шизофрении симптомы К. Шнайдер отделил от других, довольно неспецифических, которые назвал «симптомами второго ранга», в частности от других форм галлюцинаций и бредовых идей [Schneider, 1939].

Сыграв огромную роль в улучшении диагностики шизофрении, эта концепция принесла ученому международную известность. Кроме того, базируясь на ранее высказанных идеях К. Бонхеффера, впервые введшего понятие об «остром экзогенно-органическом типе реакции», «остром экзогенном психозе» в противоположность эндогенным его формам, К. Шнайдер разработал первую стройную, систематическую классификацию психозов. В частности, он впервые предложил различать экзогенные, соматогенные и органические психозы с известной этиологией, физической предпосылкой (например, инфекционные, интоксикационные, соматогенные делирии) и так называемые



Обложка современного переиздания «Клинической психопатологии» К. Шнайдера

эндогенные психозы, под которыми подразумевались психотические расстройства с неустановленными причинами. В число последних он включал, например, шизофрению или МДП (ныне называемый биполярным аффективным расстройством). Важно отметить, что К. Шнайдер видел эту свою классификацию нестатичной и выражал надежду, что по мере улучшения нашего понимания природы (этиологии) и причин развития (патогенеза) психотических расстройств загадочная группа эндогенных психозов будет уменьшаться, а заболевания из нее переходить в первую группу — психозов с известной этиологией. Третья выделенная им классификационная группа включала психозы, обусловленные изменением «психического опыта» (например, реактивные и истерические психозы).

2. Вклад в развитие психопатологии личности. К. Шнайдер также сыграл ключевую роль в становлении и разработке концепции психопатии, под которой он понимал в широком смысле РЛ или расстройство взаимоотношений личности с обществом (антисоциальность, важный компонент используемого и по сей день определения антисоциального РЛ). Важно отметить, что в дополнение к докторской диссертации в области медицины К. Шнайдер также получил философское образование, увенчавшееся степенью доктора философии (1921). Его диссертация, выполненная под руководством знаменитого немецкого философа Макса Шеллера, была посвящена

изучению феноменологии любви и сочувствия [Schneider, 1921]. Философское образование, полученное К. Шнайдером, усилило его интерес к психопатологии вообще и психопатологии личности в частности и заложило основательную научно-философскую базу под его будущие работы по этой тематике. Его классический труд «Психопатология личности», вышедший в 1923 г. [Schneider, 1923], оказал (и продолжает оказывать до сих пор) сильное влияние на развитие классификаций РЛ (МКБ, DSM, в том числе их текущие, актуальные версии). В этой своей работе К. Шнайдер, основываясь на патохарактерологическом анализе психотипов проституток, которых он осматривал и консультировал, первоначально выделил 12 патологических типов характера (12 основных «психопатий», или РЛ).

Его главный труд, «Klinische Psychopathologie», опубликованный в 1950 г., представил «триадическую систему» клинической психопатологии. Именно это издание на сегодняшний день выдержало 15 переизданий [Förtsch, 2012].

В последующих переизданиях своего руководства по клинической психопатологии К. Шнайдер описал еще несколько «психопатических» (т.е. ненормальных) типов личности [Schneider, 1976]. Выделенные им типы психопатий были следующими [Crocq, 2013]:

1) гипертимный;
2) депрессивный, или гипотимный;
3) неуверенный («ищущий безопасности»);
4) фанатичный;
5) ищущий признания, стремящийся привлекать к себе повышенное внимание;
6) эмоционально неустойчивый (эмоционально лабильный);
7) эксплозивный (взрывчатый, патологически раздражительный);
8) эмоционально обедненный или оскудевший, черствый, равнодушный;
9) слабовольный;
10) астенический.

При этом К. Шнайдер ввел несколько ключевых концепций, относящихся к пониманию и определению РЛ. Эти концепции до сих пор сохраняют свою силу и значение. Будучи одним из основоположников современной либеральной психиатрии, К. Шнайдер считал, что не всякая личность, отклоняющаяся от «средневзвешенных» общественных норм, является патологической, т.е. психопатической, поэтому предложил определение, согласно которому «психопатическая» личность либо сама страдает, либо вызывает у окружающих страдания

из-за своих специфических личностных качеств и/или обусловленного ими поведения. Таким образом, «психопатической» личностью в его концепции является личность страдающая либо причиняющая страдания другим, а не любая «отклоняющаяся от общественных норм», «не такая как все», личность [Crocq, 2013]. По мнению К. Шнайдера, психопатические характеристики личности в значительной степени обусловлены врожденными аномалиями психической конституции, но также могут проявиться из-за нарушений личностного развития в детском, подростковом, юношеском или молодом возрасте или в результате неблагоприятных внешних воздействий [Crocq, 2013]. Стоит особо отметить, что иметь подобные либеральные взгляды на психопатологию личности было политически небезопасно в годы нацистского режима, когда все «не такие», отклоняющиеся от общественных норм люди автоматически попадали под подозрение как «политически неблагонадежные», возможно, даже больные или преступники (при этом как «психопаты» нередко рассматривались, например, гомосексуалы и лесбиянки — этот взгляд восходил еще к трудам Рихарда фон Крафт-Эбинга по «половой психопатии» и активно поддерживался нацистами, однако К. Шнайдер его не разделял).

К. Шнайдер опубликовал свои наблюдения по психопатологии личности еще в 1950-х годах, но они оказались чрезвычайно актуальными даже сегодня и сыграли свою роль в дебатах вокруг определения РЛ и их классификации при подготовке самой современной на сегодняшний день классификации психических заболеваний — DSM-5 [Crocq, 2013]. Важно подчеркнуть, что К. Шнайдер стремился определить психопатии и дать возможность поставить четкий и объективный диагноз на морально нейтральной и научной основе, освободив психопатологию личности от политических, идеологических, моральных или религиозных влияний. Он рассматривал аномальные, психопатические личности не просто как статистические отклонения от «средневзвешенной», общепринятой нормы реакции и поведения, но как нарушение, которое доставляет неудобства и страдания либо самому человеку, либо окружающим, избегая при этом моральных, идеологических или религиозных оценок описываемых им патологических психотипов. При этом К. Шнайдер подчеркивал, что психопатии, т.е. (в современной терминологии) РЛ, не являются психическими заболеваниями как таковыми, а представляют собой патологические конституциональные особенности личности, доставляющие неудобства и страдания самому человеку или окружающим. Этот взгляд обозначал пропасть, разделяющую, во-первых, «психически больных»

и «психопатов», т.е. людей, страдающих от РЛ, а во-вторых — «психопатов» и людей с «просто дурным или акцентуированным характером» либо отличающихся от средней нормы, но не доставляющих страданий себе или окружающим. Такая концепция противопоставлялась взглядам Ойгена Блейлера, не видевшего принципиальной разницы между психопатиями (РЛ) и психическими заболеваниями, а также между «дурным характером», отклонением от общепринятых норм и психопатией (РЛ).

3. Вклад в улучшение диагностики расстройств настроения. Именно К. Шнайдеру принадлежит авторство классификации депрессий, согласно которой эти расстройства подразделяются на эндогенные и реактивные. При этом ученый основывался на трудах Эмиля Крепелина, который первым ввел термин «эндогенные» в качестве синонима понятия «имеющий биологическое происхождение, но пока непонятную или неизвестную этиологию» и первым предположил, что депрессии, по крайней мере часть из них, могут быть обусловлены биологическими причинами. Кроме того, К. Шнайдер сформулировал ряд клинических признаков (таких как витальная тоска и др.), которые наряду с тщательным сбором анамнеза и установлением этиологической роли недавней психической травмы или, наоборот, ее отсутствия и, следовательно, спонтанности возникновения депрессии могли бы помочь дифференцировать эндогенные и реактивные расстройства данной группы. Это имело большое практическое значение, так как, по мысли К. Шнайдера, эндогенные депрессии, обусловленные биологическими причинами, следует пытаться лечить биологическими методами (которые тогда были довольно ограниченными, но все же существовали), а реактивные — психотерапией. К. Шнайдер также отмечал, что эндогенные депрессии чаще наблюдаются у стационарных больных, в то время как реактивные, которые обычно протекают легче, встречаются, как правило, в амбулаторной психиатрической практике.

Помимо этого К. Шнайдер также ввел понятие экзистенциальной печали/тоски, или экзистенциальной депрессии [Schneider, 1920], которую он определял как потерю смысла жизни, чувства жизни и вкуса к жизни, как «нарушение жизненных чувств». Такое выделение он основывал на описании четырех основных типов чувств, данном его учителем по философии, Максом Шеллером (1874–1928). Понятие экзистенциальной депрессии сохраняет свою актуальность до сих пор в рамках экзистенциально-гуманистической психотерапии, постулирующей, в частности, что потеря смысла жизни является одной из

важнейших причин депрессии, а помощь пациенту в отрефлексировании этой проблемы и обретении нового смысла (например, бесплодной женщине — усыновить ребенка) — одной из важнейших задач психотерапии при подобных расстройствах.

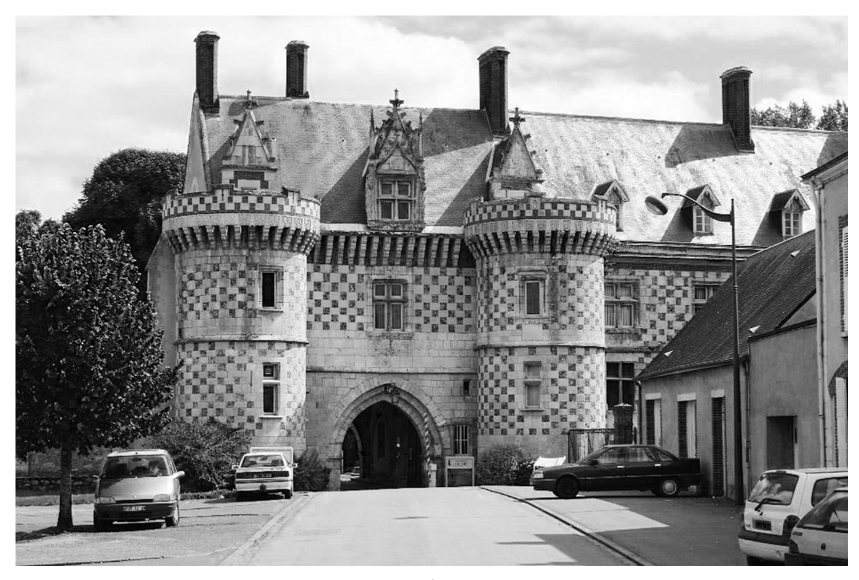
Литература

1. Blasius D. Einfache Seelenstörung. Geschichte der deutschen Psychiatrie 1800–1945. Frankfurt am Main: Fischer, 1994.
2. Crocq M.A. Milestones in the history of personality disorders // Dialogues in Clinical Neuroscience. 2013. Vol. 15. No. 2. P. 147–153.
3. Förtsch F. Dr. Kurt Schneider (1887–1967) — ein 'stiller Held', geboren in Crailsheim. Hohenloher Tagblatt, 2012.
4. Lake C.R. Kurt Schneider (1887–1967): First-and second-rank symptoms, not pathognomonic of schizophrenia, explained by psychotic mood disorders // Schizophrenia is a Misdiagnosis. Springer, Boston, MA, 2012. P. 137–150.
5. Nordgaard J. et al. The diagnostic status of first-rank symptoms // Schizophrenia Bulletin. 2007. Vol. 34. No. 1. P. 137–154.
6. Novella E.J., Huertas R. El síndrome de Kraepelin-Bleuler-Schneider y la conciencia moderna: Una aproximación a la historia de la esquizofrenia // Clínica y Salud. 2010. Vol. 21. No. 3. P. 205–219.
7. Schneider K. Die psychopathischen Persönlichkeiten (Handbuch der Psychiatrie. Spezieller Teil; Sect. 7, Part 1). Leipzig: Deuticke, 1923.
8. Schneider K. Klinische Psychopathologie. Stuttgart: Thieme Verlag, 1950.
9. Schneider K. Pathopsychologische beiträge zur psychologischen phänomenologie von liebe und mitfühlen Zeitschrift für die gesamte // Neurologie und Psychiatrie. 1921. Vol. 65. Iss. 1. S. 109–140.
10. Schneider K. Psychischer Befund und psychiatrische Diagnose. Leipzig: Thieme, 1939.
11. Schneider K. Psychopathische Persönlichkeiten // Klinische Psychopathologie. 11. Unveränderte Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag, 1976. P. 17–39.
12. Schneider K. Die Schichtung des emotionalen Lebens und der Aufbau der Depressionszustände // Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie. 1920. Vol. 59. No. 1. S. 281–286.
13. Schneider K. Über einige klinisch-psychologische Untersuchungsmethoden und ihre Ergebnisse. Zugleich ein Beitrag zur Psychopathologie der Korsakowschen Psychose // Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie. 1912. Vol. 8. No. 1. S. 553–615.

Анри Эй (Henri Ey)
(1900–1977)

АНРИ ЭЙ: ПСИХИАТР И ФИЛОСОФ

Анри Эй родился 10 августа 1900 г. в Бань дель Аспр, маленьком городке на юго-западе Франции, на землях виноградников и вина, лежащих на восточных Пиренеях возле испанской границы, обласканных вечно голубыми водами Средиземного моря. Еще с детства А. Эй хорошо знал не только родную французскую, но также каталонскую и испанскую культуры и языки [Crocq, 2015]. В юности он учился в католической школе. Преданность католической вере он сохранил на протяжении всей своей жизни. Забегая вперед, отметим: то, что А. Эй был ревностным католиком, оказало большое влияние на формирование у него гуманистических взглядов и на его антифашистскую позицию впоследствии. В 17-летнем возрасте, окончив школу, А. Эй поступил на медицинский факультет Университета Тулузы в 1917 г., откуда затем перевелся в Париж, в знаменитый Сорбоннский университет, который окончил в 1923 г., в возрасте 23 лет. По давней европейской традиции, согласно которой психиатр («врачеватель душ») должен быть одновременно и философом (так было и в немецкой, и во французской школах психиатрии), А. Эй, увлекшись психиатрией, параллельно начал изучать в Сорбонне также философию и психологию, в частности, брал уроки у знаменитого французского психолога Пьера Жане (1859–1947), поэтому параллельно с медицинским образованием получил ученую



Больница имени Анри Эя в Бонвале

степень в области философии. В 1926 г. А. Эй стал доктором медицины, а позже получил также дополнительное образование в области судебной медицины, которое позволяло ему при желании выступать судмедэкспертом.

Вскоре после окончания университета, в период с 1925 по 1931 г., А. Эй начал работать в знаменитой психиатрической больнице Святой Анны — той самой, где впоследствии совершили свое великое открытие антипсихотического эффекта хлорпромазина Жан Деле и Пьер Деникер. В этот период А. Эй работал под началом своего учителя еще по университету, Анри Клода. Все последующие годы А. Эй вспоминал А. Клода с огромной благодарностью и теплотой и часто ссылался на него в своих научных трудах, считая не только своим учителем и наставником, но и другом. В годы работы в клинике Святой Анны А. Эй познакомился и подружился с Жаком Лаканом, Питером Баком, Рене Лафором, Рене Альенди, которые считаются первыми французскими психоаналитиками и впоследствии стали сооснователями Парижского психоаналитического общества. В этом же госпитале А. Эй познакомился с Рене Шлосс, своей будущей женой. В период с 1931 по 1933 г. он был клиническим директором (должность, эквивалентная нашему понятию «главный врач», но без хозяйственных функций) в клинике Святой Анны [Poirier et al., 2012], а уже в 1930 г. организовал первые

в истории Франции бесплатные курсы повышения квалификации для молодых психиатров на базе этой больницы с целью улучшить их клиническую подготовку.

С 1932 г. в течение почти 40 лет А. Эй вел еженедельные (по средам) конференции в библиотеке больницы Святой Анны в Париже, которые стали широко известны в научных кругах Франции и за рубежом как «среды святой Анны». На эти конференции часто приходили и даже приезжали издалека врачи из разных клиник. Лекции А. Эя с подробным разбором клинических случаев сильно повлияли на профессионализм его учеников [Poirier et al., 2012]. Таким образом, вклад А. Эя в развитие медицинского образования и системы переподготовки врачей во Франции и за ее пределами трудно переоценить.

С 1933 г. А. Эй перешел на должность главного врача психиатрической больницы Бонваль, расположенной возле Шартре. Интересно, что этот город прославился благодаря роману писателя-модерниста и философа Марселя Пруста «В поисках утраченного времени» [Crocq, 2015]. Больница (тогда она еще называлась «приютом»), в которой было 380 коек для женщин, находилась примерно в 100 км от Парижа. Там А. Эй и проработал всю оставшуюся трудовую жизнь вплоть до своего выхода на пенсию в 1971 г. Больница Бонваль располагалась в историческом месте — в здании монастыря, построенного в IX в. Именно здесь А. Эй начал писать большинство своих монументальных научных работ. Как отмечал ученый впоследствии, обстановка монастырского уединения, а также само осознание того, что он работает в столь древнем месте, вдохновляли его и способствовали творчеству. В 1936 г. А. Эй опубликовал статью, ставшую попыткой своеобразного синтеза в рамках одной теории и «примирения» психоаналитической концепции Зигмунда Фрейда, рассуждений психолога П. Жане (чьим учеником, напомним, он был в Сорбонне) и идей органического происхождения психических заболеваний, принадлежавших британскому неврологу Джону Хаулингсу Джексону (1835–1911), а также попыткой применения этой новой теории к объяснению психопатологии.

В труднейшие годы оккупации Франции нацистами и коллаборационистского режима Виши А. Эй не только мужественно защищал на посту главного врача больницы Бонваль своих пациентов от бесчеловечных нацистских экспериментов по стерилизации и эвтаназии, но также, дважды оставляя должность, с оружием в руках сражался за свою Родину: с августа 1939 г. по июнь 1940 г. — в рядах

французской армии (до капитуляции Франции), а в 1944 г. — в движении Сопротивления. При этом он вступил в легендарный партизанский батальон FFI (*Francaises de l'Interieur*), который сами французы называли «маки» [Poirier et al., 2012]. За свои боевые заслуги А. Эй был награжден орденом Военного Креста, одной из высших воинских наград Франции. Забегая вперед, отметим, что впоследствии боевые и научные заслуги А. Эя были отмечены множеством других государственных и частных наград, в том числе высшей воинской наградой Франции — орденом Почетного легиона (1959), наградой «Офицер здоровья» (1956). Ему также был присвоен титул почетного доктора Университета Монреаля.

Пока он оставался главным врачом больницы Бонваль в годы оккупации, он строго следил за тем, чтобы в его клинике все пациенты получали достаточное питание и находились в хороших условиях, поскольку нацисты, не желая тратиться ни на «содержание ублюдочных и инвалидов», ни на эвтаназию, вводили различные ограничения на снабжение психиатрических больниц и приютов, вследствие чего смертность пациентов таких клиник во Франции с приходом нацистов резко возросла [Poirier et al., 2012]. Между тем в больнице Бонваль этот показатель благодаря титаническим усилиям А. Эя оставался одним из самых низких в стране. Известно также, что А. Эй запретил врачам клиники выставлять пациентам диагнозы, которые могли послужить основанием для эвтаназии или стерилизации, такие как шизофрения.

Перед своим возвращением в Бонваль в 1944 г. из рядов французского Сопротивления А. Эй некоторое время работал в психиатрическом отделении знаменитого военного госпиталя Валь-де-Грейс в Париже — того самого, где впоследствии проводил свои первые эксперименты с хлорпромазином Анри Лабори, где впервые испробовала хлорпромазин на себе другая знаменитая участница Сопротивления итальянка Корнелия Кварти и где впервые хлорпромазин применили 24-летнему пациенту с МДП Жан Парер и его коллеги.

После окончания Второй мировой войны А. Эй отличился своей интенсивной деятельностью в качестве неформального организатора и лидера всего французского психиатрического сообщества. В частности, он возродил закрытый в годы нацизма журнал «Психиатрическая эволюция» и был главным редактором этого издания с 1947 по 1974 г. В качестве одного из важных гостей он участвовал во множестве конференций, съездов и семинаров по всему миру.

Именно он организовал первый Всемирный конгресс по психиатрии (*Congres Mondial de Psychiatrie*), который проходил под председательством Ж. Деле в Париже в 1950 г. В работе этого конгресса наряду с биологическими психиатрами приняли участие несколько ведущих психоаналитиков того времени, в частности Франц Александр, Анна Фрейд, Мелани Кляйн, старый друг А. Эя еще по клинике Святой Анны Ж. Лакан. Этот конгресс послужил сближению позиций психоаналитиков и биологических психиатров и был настолько успешным, что заложил основы для последующего создания влиятельной Всемирной психиатрической ассоциации (ВПА). Первым ее исполнительным секретарем, бессменным до 1966 г., был А. Эй.

С целью привлечь внимание к проблемам и потребностям психически больных и к их творчеству А. Эй организовал в 1951 г. в Париже Всемирную выставку искусства «*Psicopatológico*», на которой были представлены творческие работы пациентов и известных мастеров, так или иначе касавшиеся темы психопатологии и психических заболеваний. Помимо этого на базе руководимой им клиники Бонваль А. Эй организовал и провел ряд известных и значительных конференций и семинаров. В этом ряду стоит упомянуть, например, прошедшую в 1946 г. в Бонвале при активном участии Ж. Лакана конференцию «Проблемы психогенеза неврозов и психозов», на которой обсуждались вопросы предложенной А. Эем теории органодинамизма, а также состоявшуюся в 1960 г. там же психоаналитическую конференцию, посвященную изучению проблематики «бессознательного». Тезисы последней конференции были опубликованы только в 1966 г., после значительного пересмотра, и оказали серьезное влияние на развитие психоаналитических и психодинамических теорий.

Научные публикации А. Эя имеют огромное значение и считаются одними из самых обширных, глубоких и богатых внутренним смыслом трудов, когда-либо написанных в истории медицины. За более чем полвека своей плодотворной научной деятельности, с 1926 по 1977 г., А. Эй опубликовал более 300 научных работ. Они перепечатывались почти во всех влиятельных медицинских журналах мира (даже не только психиатрических), переводились на многие языки. Помимо статей А. Эй писал и книги и за свою долгую научную карьеру создал более 40 фундаментальных научных работ, по сей день не потерявших актуальности и считающихся классическими в психиатрии, например «Учение о галлюцинациях и бреде» [Ey, 1973, 1975, 1977], «Трактат

о психиатрии» [Ey et al., 1960]. А. Эй также в течение длительного времени был главным редактором раздела психиатрии Французской медицинской энциклопедии «*Encyclopedie Medicochirurgicale*», издававшейся под эгидой Французской академии наук. Эта энциклопедия выдержала несколько переизданий [Poirier et al., 2012].

Одна из важнейших теоретических работ А. Эя была посвящена применению идей британского невролога Дж.Х. Джексона об органическом происхождении психических расстройств (так называемой теории органицизма) к изучению психических заболеваний. В свою очередь Дж.Х. Джексон сам вдохновлялся идеями органицизма, высказанными британским философом Гербертом Спенсером (1820–1903) [Ey et al., 1939], а представления последнего в свою очередь базировались на высказанных еще Чарльзом Дарвином и усовершенствованных его последователями постулатах теории эволюции. Согласно теории органицизма, философски сформулированной Г. Спенсером в развитие идей Ч. Дарвина (которую не следует путать с теорией органицизма в медицинском смысле), психическая жизнь индивида характеризуется иерархической организацией, от низших психических функций к высшим, а формирование отдельных психических функций в онтогенезе, процессе индивидуального развития организма, во многом повторяет появление тех же самых психических функций в эволюционном развитии живых организмов, т.е. филогенезе, и отражает порядок возникновения этих функций у разных видов.

В свою очередь Дж.Х. Джексон дополнил теорию органицизма, высказанную Г. Спенсером, придав ей медицинский смысл и предположив, что каждой из психических функций, будь она высшей или низшей, соответствует свой участок ГМ, и что анатомо-физиологическое развитие разных отделов ГМ в онтогенезе, с одной стороны, является причиной формирования у индивида соответствующих психических функций, а с другой — повторяет порядок возникновения соответствующих отделов ГМ в процессе филогенеза, в эволюционном развитии разных видов. Из этой теории логически вытекали многочисленные следствия, например, то, что нарушение тех или иных психических функций (психическое расстройство) обязательно должно иметь некий органический субстрат, или то, что эволюционно более молодые и позже сформировавшиеся в процессе онтогенеза отделы ГМ, такие как лобная кора, более чувствительны к разным повреждающим воздействиям.

Именно А. Эю принадлежит честь сделать из теории Дж.Х. Джексона те выводы, которые сам англичанин не сформулировал (хотя

и мог). Кроме того, А. Эй попытался синтезировать идеи Дж.Х. Джексона об органической привязке психических функций и онтогенетическом происхождении разных отделов ГМ, повторяющем филогенетическое, с психоаналитической, вернее психодинамической, концепцией З. Фрейда, тем самым объединив в рамках единой синтетической теории считавшиеся до того непримиримыми биологически-органический и психоаналитический подходы. В рамках разработки этой теории еще в 1938 г. А. Эй опубликовал вместе с Жюльеном Руаром основополагающую статью «Применение принципов Джексона к динамической концепции нейропсихиатрии», в которой впервые попытался соединить два подхода, в частности привязать фрейдовское таинственное «бессознательное» к подкорковым отделам ГМ, прежде всего эмоциональным центрам лимбической системы, а «Я», сознание, — к префронтальной коре и сопоставить «древнее животное бессознательное начало» как эволюционно возникшее раньше с эволюционно более древними отделами ГМ (так называемым «рептильным мозгом», или «мозгом рептилии»), а то, что делает человека человеком, — с эволюционно самой молодой префронтальной корой. Интересно отметить, что Ж. Руар позднее отошел от идей, высказанных в этой монографии, и в 1975 г. она была переиздана уже за авторством одного лишь А. Эя.

В этом своем труде ученый стремился подчеркнуть важность как органических причин психических заболеваний (таких как генетические аномалии, нарушения в физиологии и анатомии ГМ, биохимические нарушения, например баланса нейромедиаторов и чувствительности рецепторов ГМ и т.д.), так и факторов внешней среды и индивидуального развития, что постоянно подчеркивали сторонники психоаналитической и психодинамической теорий (в частности, ранних детских психических травм, выявлявшихся психоаналитиками в процессе длительного расспроса и прислушивания к тому, что именно и в каких выражениях говорит пациент). Эту свою концепцию А. Эй назвал органодинамизмом, стремясь отразить тот факт, что она является синтезом представлений об органическом происхождении психических заболеваний и психодинамической теории о влиянии динамических факторов развития, например ранних детских психических травм.

Важно отметить и то, что А. Эй был первым, кто попытался применить (косвенно, через идеи, высказанные Дж.Х. Джексоном) дарвиновскую теорию эволюции и происхождения видов к психиатрии, к объяснению природы психических заболеваний.

Впоследствии высказанные А. Эем предположения послужили зарождению целого научного направления — эволюционной психиатрии, которая пытается объяснить, чем могут быть эволюционно полезны и приспособительны в некоторых ситуациях «мягкие» формы ряда психических заболеваний, таких как депрессия или ОКР, и почему соответствующие расстройства так часто встречаются в популяции, не будучи элиминированы естественным отбором задолго до нас.

Органодинамизм, согласно А. Эю, является попыткой синтеза и сопоставления психических симптомов (т.е. объективных и субъективных нарушений тех или иных психических функций) и данных объективного нейрофизиологического обследования (позволяющего, по мнению ученого, выявить предполагаемый анатомо-физиологический, органический субстрат наблюдаемого психического нарушения), а также данных психологического обследования и сбора анамнеза (с помощью которых можно установить внешние факторы, например, те же пресловутые детские психические травмы, столь любимые сторонниками психодинамических и психоаналитических подходов) [Kors, 1962]. Кроме того, органодинамизм, по А. Эю, включает также идею о том, что организм в целом и ГМ в частности обладают большими компенсаторными возможностями, которые, однако, не всегда включаются соразмерно и не всегда работают во благо организма, и что отказ какой-либо одной психической функции или какого-либо одного участка ГМ может вызвать чрезмерное компенсаторное усиление или развитие другой психической функции или другого участка ГМ, а это, собственно, и приводит к возникновению патологического процесса.

В органодинамическую теорию включено также представление о том, что несформированность высших психических функций часто приводит к их компенсаторному замещению более низшими функциями, фило- и онтогенетически более древними формами поведения (подобным образом А. Эй объяснял такие феномены, как кажущаяся «интеллектуальная и моральная деградация» больных шизофренией по мере развития дефекта, депрессивная псевдодеменция и псевдопуэрилизм и др.). И наоборот, нарушение некоторых (не любых) низших психических функций, по мысли А. Эя, может быть скомпенсировано патологическим гиперконтролем со стороны высших психических функций (как, например, патологический гиперконтроль над дыханием у больных с ПР или над функциями кишечника у больных с СРК) [Poirier et al., 2012]. Таким

образом, согласно А. Эю, все психические и физиологические функции организма иерархически связаны между собой и динамически взаимодействуют.

А. Эй утверждал, что все психические заболевания ***обязательно имеют*** тот или иной материальный, органический (анатомо-физиологический), телесный субстрат, но при этом ***не возникают механически*** вследствие этого нарушения и не являются непосредственно «симптомами поражения органа» (так называемая концепция органно-клинического разрыва, также впервые выдвинутая А. Эем). По мнению ученого, предсуществующие органические, анатомо-физиологические, генетические или биохимические патологии в ГМ или в организме в целом лишь создают ***предрасположенность*** к психическому заболеванию, повышенную чувствительность к неблагоприятным внешним факторам (например, стрессам, психическим травмам, в том числе детским), а для проявления симптомов собственно психического заболевания необходимо воздействие этих самых неблагоприятных факторов. Данная идея удивительным образом перекликается с современными представлениями, такими как концепция «стресс-диатез», модель эндореактивной депрессии Вайтбрехта, а в конечном итоге — вся современная биопсихосоциальная модель психических заболеваний. Согласно А. Эю предсуществовавшие до проявления болезни анатомо-физиологические и прочие биологические изменения играют существенную роль в динамике психических сил, вызываемой внешним воздействием, психической травмой или стрессом, в определении реакции организма на них и в итоге — в структуре заболевания. При этом обусловленная болезнью (т.е. сочетанием неблагоприятной внутренней анатомо-физиологической или генетической предрасположенности и неблагоприятных внешних факторов, стрессов, психотравм) дезорганизация психических функций (*la désorganisation*) активизирует компенсаторные реакции организма и психики, которые в свою очередь приводят к реорганизации (*la réorganisation*), новой организации психики на более низком уровне, с замещением выпавших высших психических функций более низшими, эволюционно и онтогенетически более древними.

А. Эй обладал широким клиническим кругозором и интересовался почти всеми видами и формами психических патологий, а также всеми способами и методами лечения психических заболеваний. На протяжении всей своей жизни он пытался соединить биологическую психиатрию и психоанализ, считавшиеся до него не просто

разными, но непримиримыми и порой даже враждебными точками зрения на природу психических расстройств и методы их лечения [Poirier et al., 2012].

В течение всей своей жизни А. Эй в научной и клинической работе руководствовался четырьмя основными целями и идеями:

1) создать как можно более полное, точное и подробное феноменологическое описание психопатологических (собственно психиатрических) и патопсихологических (патохарактерологических) состояний и явлений, особенно их острых форм, с целью дать практикующим врачам надежную почву для синдромальной, феноменологической диагностики и классификации психических заболеваний;

2) предоставить психиатрам рабочую гипотезу или модель психических заболеваний, адекватно описывающую их и включающую как биологические (органические, генетические, анатомо-физиологические, биохимические), так и психодинамические, психологические и социальные факторы; модель, свободную от ограничений, связанных с узкобиологической, механистически-детерминистской, психогенетической гипотезой, а также с противоположными ей узкопсихологическими, психодинамическими/психоаналитическими концепциями;

3) продумать те меры, которые необходимы для организации качественной психиатрической помощи с учетом прав пациентов и высокого уровня этических требований к профессии, предусмотреть возможности для дальнейшего развития психиатрии, методов диагностики и лечения психопатологии, повышения квалификации врачей-психиатров, а также для адаптации психиатрии к современным условиям резкого ускорения темпов жизни, роста распространенности психических заболеваний и обращаемости к психиатрам, что вызывает увеличение средней нагрузки на врача. Исходя из этих задач, А. Эй на протяжении всей своей трудовой деятельности неустанно боролся как за права пациентов, улучшение условий их жизни и качества получаемого ими лечения, так и за организацию комфортных условий работы для врачей-психиатров, повышение их квалификации, качества медицинского образования, снижение средней нагрузки на врача;

4) найти надежные способы отличить истинную психическую патологию (болезнь, «патологическое безумие») от просто аномального или отклоняющегося поведения, от «безумств человечества», нежелания следовать кажущимся общепринятыми культурным и социальным нормам (как в сторону избытка добра, так и в сторону избытка зла по сравнению с принятой в данном обществе нормой поведения).

Вместе с тем А. Эй желал обозначить тот вклад, который, несмотря на свою болезнь, вносят в человеческое общество и культуру психически больные люди, и подчеркнуть их антропологическую ценность для человечества — как прямую, так и косвенную (обусловленную их противопоставлением здоровой популяции и высвечиванием свободы выбора и моральной ответственности психически здоровых людей не только за свои действия и поступки, но и за условия жизни и состояние зависящих от них слабых, обездоленных, лишенных автономии, свободы выбора психически больных). Именно исходя из этой гуманистической позиции А. Эй в годы нацизма отважно боролся за жизнь и права своих пациентов.

А. Эй был трудоголиком, подвижником своей работы. Большую часть времени он посвящал либо непосредственно клинической и научной деятельности, либо улучшению системы организации психиатрической помощи, либо преподаванию. Он постоянно старался быть ближе к своим студентам и сотрудникам, защищать их права, повышать их квалификацию и интегрировать преподавание в клинический процесс, в работу вверенного ему психиатрического учреждения. Кроме того, он стремился синтезировать философию, психологию, психоанализ, психопатологию и антропологию, в чем ему помогали наличие философского образования наряду с медицинским и близкое знакомство с рядом видных психоаналитиков и психологов. А. Эй постоянно переформулировал свои идеи относительно развития психиатрии, обладал огромным аппетитом к чтению и усвоению нового материала и яростно отстаивал перед лицом именитых оппонентов свои убеждения, свою органодинамическую теорию патогенеза психических заболеваний.

В 1960 г. А. Эй опубликовал в соавторстве с Полем Бернардом и Шарлем Бриссе классическое «Руководство по психиатрии» (*«Manuel de Psychiatrie»*) — книгу, которая пережила шесть переизданий во Франции и переведена на языки десятков народов мира [Ey et al., 1960]. Это пособие подводит врачей к тому подходу в психиатрии, сторонником которого был сам А. Эй, — синтезирующему органические, биологические (например, анатомо-физиологические) факторы с психологическими, психодинамическими и социальными. Авторы руководства решительно отвергают, называя устаревшей, механистически-детерминистскую, линейную модель психических заболеваний, упрощенно сводившую все многообразие факторов, способных привести к психическому расстройству, лишь к органическим, биологическим причинам, — модель, возникшую из медицинского органицизма в конце XIX в.

А. Эй активно выступал за строжайшее соблюдение принципов медицинской этики в лечении психически больных и в защиту прав пациентов, подвергающихся психиатрическому лечению, видя в нарушении этих принципов одну из главных причин, с одной стороны, роста антипсихиатрического движения, а с другой — злоупотребления психиатрией в немедицинских целях, например политических. Признавая при этом, что антипсихиатрическое движение появилось «не на пустом месте», а именно вследствие злоупотреблений психиатрией, А. Эй указывал, что антипсихиатры систематически «выплескивают вместе с водой и ребенка» и что их призывы к уничтожению и разрушению психиатрии, к отказу от психиатрических услуг сами по себе представляют угрозу и правам больных (в частности, их праву на получение качественной медицинской помощи), и принципам гуманизма, и медицинской этике.

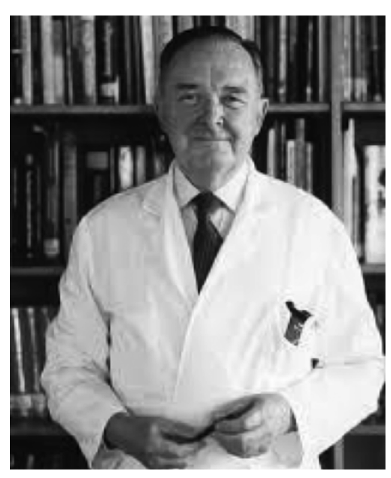
Последние годы своей жизни А. Эй посвятил как раз борьбе с антипсихиатрическим движением, в котором он видел наибольшую угрозу и для психиатрии, и для принципов гуманизма. После выхода на пенсию в 1970 г. А. Эй был назначен председателем Комитета по вопросам психического здоровья при Министерстве здравоохранения Франции. В конце своей профессиональной карьеры он вернулся в свой родной дом в Каталонии, но продолжал активную научную деятельность. Так, в 1973 г. он написал «Трактат о галлюцинациях», в котором одну из важнейших глав посвятил попытке психоаналитического и психодинамического исследования данного расстройства и применению органодинамического подхода к психозам. Там же он ввел термин «психическое тело», обозначающий внутреннее психическое отражение схемы тела. Это понятие сохраняет свою актуальность до сих пор.

Анри Эй умер 8 ноября 1977 г. в возрасте 77 лет на своей любимой родине, в той же старой усадьбе семьи виноделов, где он родился и из сада которой была видна снежная вершина Канигу, священной горы каталонцев.

Литература

1. Crocq M.A. French perspectives on psychiatric classification // Dialogues in Clinical Neuroscience. 2015. Vol. 17. No. 1. P. 51–57.
2. Ey H. De´fense et illustration de la psychiatrie: La re´alite´ de la maladie mentale. Paris: Masson, 1977.
3. Ey H. La notion de Schizophrénie. Séminaire de Thuir Février-Juin. Paris: Descler de Brouwer, 1975.

4. Ey H. Psychophysiologie du sommeil et psychiatrie. Paris: Masson, 1975.
5. Ey H. Traite´ des hallucinations, Vol. I, II. Paris: Masson, 1973.
6. Ey H., Bernard P., Brisset C. Manuel de psychiatrie. Paris: Masson, 1960.
7. Ey H., Rouart J., Claude H. Essai d'application des principes de Jackson a` une conception dynamique de la neuropsychiatrie. Paris: G. Doin, 1939.
8. Kors P.C. The organo-dynamism theory of Henry Ey // The Journal of Nervous and Mental Disease. 1962. Vol. 134. No. 6. P. 566–571.
9. Poirier J. et al. Figures and institutions of the neurological sciences in Paris from 1800 to 1950. Part IV: Psychiatry and psychology // Revue Neurologique. 2012. Vol. 168. No. 5. P. 389–402.



Поль Адриан Ян Барон Янссен (Paul Adriaan Jan Baron Janssen) (1926–2003)

ПОЛЬ АДРИАН ЯН БАРОН ЯНССЕН — ВРАЧ, БИОХИМИК, ГЛАВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПАНИИ И ПЕРВООТКРЫВАТЕЛЬ ГАЛОПЕРИДОЛА

Поль Адриан Ян Барон Янссен родился 12 сентября 1926 г. в г. Турнхауте, Бельгия, в семье врача Константа Янссена и домохозяйки Маргрет Фриракерс. После окончания иезуитской школы Святого Жозефа в Турнхауте 16-летний Поль решил пойти по стопам отца и тоже стать врачом. С этой целью он поступил в 1943 г. на медико-биологический факультет Университета Нотр-Дам-де-Пари в Неймуре, где помимо медицины прилежно изучал также физику, химию, биологию и биохимию. Затем он перевелся в Католический Университет Леувена и сосредоточился уже исключительно на медицине, а оттуда, в свою очередь, перешел в Университет Гента. В 1951 г., в возрасте 25 лет, П. Янссен окончил медицинский факультет Университета Гента с отличием (*magna cum laude*) [Пол Янссен: жизненный путь..., 2013; Oransky, 2004].

После окончания университета и прохождения шестимесячной военной службы П. Янссен до 1952 г. работал в Кёльнском университете в Институте фармакологии под руководством профессора Дж. Шуллера. После своего возвращения в Бельгию П. Янссен устроился на неполный рабочий день (частичную ставку) в родной Университет Гента, в Институт фармакологии и терапии, где он работал под руководством знаменитого профессора фармакологии Корнеля Хейманса, получившего в 1938 г. Нобелевскую премию по медицине. В 1953 г. 27-летний П. Янссен решил, что уже имеет достаточно сил, знаний и опыта, чтобы попытаться основать собственную небольшую исследовательскую лабораторию. На ее открытие он взял кредит у своего отца в размере всего 50 000 бельгийских франков. В том же, 1953 г. П. Янссен открыл свое первое лекарство, амбуцетамид, синтетический спазмолитик, оказавшийся особенно эффективным в купировании болей, связанных с синдромом предменструального напряжения или болезненными менструациями [Пол Янссен: жизненный путь..., 2013; Stanley et al., 2008].

В 1956 г. 30-летний П. Янссен защитил диссертацию на степень доктора медицины и получил сертификат, дававший ему право преподавать фармакологию в учреждениях высшего медицинского образования (так называемый Venia Legendi). Его докторская диссертация была посвящена рассмотрению фармакологии соединений типа R79. После защиты П. Янссен покинул Университет Гента и в том же, 1956, г. основал собственную небольшую частную фармацевтическую компанию, впоследствии названную им «Janssen Pharmaceutica» [Пол Янссен: жизненный путь..., 2013].

Когда П. Янссен начинал свое дело, его компания была очень маленькой, и он решил, что для выживания на высококонкурентном и быстро развивающемся фармацевтическом рынке фирма должна иметь портфель эксклюзивных, очень успешных препаратов. В частности, П. Янссен очень хотел создать более сильный и эффективный синтетический анальгетик, чем известные к тому времени природные морфин и кодеин, полусинтетический героин, синтезированный им самим декстроморамид (пальфиум) и синтезированный до него в 1939 г. меперидин (лидол). После бесед со своим другом и коллегой химиком Арнольдом Бекеттом П. Янссен решил попробовать добиться успеха, выбрав в качестве молекулы-прототипа меперидин. Для того чтобы избежать обвинений в нарушении патентов от фирмы-производителя меперидина, П. Янссен решил радикально, до неузнаваемости, изменить структуру молекулы. Так появилось первое

бутирофеноновое производное, которое фирма назвала R1187. После перебора еще 44 бутирофеноновых производных 11 февраля 1958 г. Берт Херманс, один из ближайших сотрудников П. Янссена, синтезировал «бутирофенон № 45», который фирма назвала R1625. Это и было лекарство, которое впоследствии получило название галоперидол за его химическое строение с двумя галогеновыми атомами в молекуле и было неоднократно признаваемо одним из важнейших лекарств XX в. [Burks, 2016].

Исследуя полученное соединение на животных, П. Янссен и Б. Херманс обратили внимание, что оно не слишком эффективно как болеутоляющее и не вызывает у мышей характерного для опиоидных анальгетиков возбуждения в первой фазе действия (отражающего опиоидную эйфорию), почти не угнетает дыхание и перистальтику кишечника (что также должно было быть характерным проявлением действия опиоидов), но зато вызывает сонливость, седацию, оглушенность, безразличие к внешним стимулам и каталепсию (восковую гибкость). Как уже было известно, подобные же эффекты вызывают у животных большие дозы хлорпромазина. Мыши П. Янссена выглядели совершенно так же, как обработанные большой дозой хлорпромазина, притом проявляли даже более сильную каталепсию при меньшей степени седации и сонливости и меньшей выраженности гипотензии и тахикардии. Поскольку к тому времени хлорпромазин уже применялся как эффективный АП, П. Янссен предположил, что синтезированное им бутирофеноновое производное является не опиоидным анальгетиком, а тоже АП, притом более мощным и высокопотентным, более специфичным и лишенным чрезмерной седации и гипотензии, свойственных хлорпромазину. Продолжив изучение этого соединения, П. Янссен, по его собственным словам, был очень впечатлен тем, насколько сильно оно оказалось способным противодействовать поведенческим изменениям, вызываемым у мышей воздействием амфетамина или кокаина, и рвоте, вызываемой апоморфином: оба эффекта у R1625 были намного выраженнее, чем у хлорпромазина, и проявлялись в гораздо меньших дозах [Moncrieff, 2013].

Всего через пять недель после того, как R1625 был впервые синтезирован, П. Янссен стал давать его для испытания на пациентах своим друзьям и знакомым-психиатрам. Одними из первых, кто начал применять R1625 для лечения психозов, были двое бельгийских психиатров из Университета Льежа, Поль Диври и Жан Бобон. П. Диври использовал соединение у 18-летнего юноши, сына

местного врача, студента медицинского факультета Университета Льежа, поступившего с острым параноидным психозом, бессонницей, тревогой, сильным психомоторным возбуждением и агрессией. Всего через полчаса после внутримышечной инъекции первых 10 мг галоперидола этот молодой человек, до того агрессивно отвергавший любые предложения принимать лекарства, начал сотрудничать с персоналом и спокойно позволил поставить себе клизму с 1 г хлоралгидрата, после которой благополучно уснул. На следующее утро у юноши уже не было никаких признаков психоза, он был абсолютно нормален, спокоен, адекватен и доступен контакту, а через 2 недели был выписан в ремиссии с рекомендацией принимать в качестве поддерживающей терапии 1 мг галоперидола в сутки [Moncrieff, 2013].

Молодой человек следовал этой рекомендации на протяжении 7 лет, в течение которых он успел благополучно окончить медицинский факультет, основал собственную медицинскую практику, женился, у него появились дети, он вел абсолютно нормальную социальную жизнь, имел много друзей. После 7 лет приема галоперидола в дозе 1 мг, в возрасте 25 лет, молодой человек решил, что больше не нуждается в галоперидоле и, будучи поддержан в этом решении местным наблюдавшим его врачом, но вопреки мнению П. Диври и П. Янссена, считавших, что поддерживающую терапию нужно продолжить, прекратил принимать галоперидол. Всего через несколько дней психоз вернулся, причем на этот раз даже более высокие, чем первоначально использованные для его лечения в 18-летнем возрасте 10 мг, дозы галоперидола уже не могли ему помочь. К прежнему, до прекращения приема галоперидола, уровню социального функционирования этот молодой человек уже не смог вернуться никогда [Moncrieff, 2013].

Как рассказывал в 1990-х годах Дэвиду Хейли сам П. Янссен, вспоминая эту историю, она не только послужила для него и П. Диври доказательством того, что молодой человек действительно страдал шизофренией, а не просто перенес единичный острый психотический эпизод, но и показала им важность и полезность длительной поддерживающей терапии АП при шизофрении, а также то, что многие, если не большинство, больных необоснованно бросают такую поддерживающую терапию, хотя нуждаются в ней. Это подтолкнуло П. Янссена искать способы обеспечить гарантированное длительное поступление в организм АП после однократной внутримышечной инъекции, которую было бы легче заставить больного сделать, чем обеспечивать

ежедневный контроль за постоянным приемом препарата перорально. Так появился галоперидола деканоат, один из первых пролонгированных АП, революционизировавший поддерживающую терапию шизофрении и радикально снизивший количество рецидивов при ней за счет обеспечения более высокой комплаентности больных [Moncrieff, 2013; Fatemi, Clayton, 2016].

Антипсихиатры часто критиковали позицию П. Янссена, утверждая, что, возможно, описанная ситуация с молодым человеком была одним из первых документированных случаев причинения вреда вследствие необоснованного лечения АП и что в действительности пациент не страдал шизофренией, а всего лишь перенес единичный кратковременный острый психоз неясной этиологии, быстро купированный галоперидолом, и впоследствии на самом деле не нуждался в длительном профилактическом приеме этого препарата. Были также утверждения, будто описанный П. Янссеном рецидив психоза после отмены поддерживающей дозы в 1 мг был ятрогенным «психозом отмены», или, иначе говоря, «психозом гиперчувствительности D_2-рецепторов» у совершенно психически здорового человека, не имевшего до начала лечения никаких заметных психических проблем и не попадавшего ранее в поле зрения психиатров. На эту критику П. Янссен отвечал, что, во-первых, крайне маловероятно, чтобы доза в 1 мг галоперидола вызвала сколько-нибудь значимую гиперчувствительность D_2-рецепторов или послужила причиной «психоза отмены», во-вторых, у молодого человека не было никаких ЭПС и ПД на фоне приема этой дозы, следовательно, маловероятно, чтобы именно у него развилась гиперчувствительность D_2-рецепторов (одним из признаков которой служат ПД, а возможным предвестником — выраженный ЭПС), а в-третьих, утверждение о том, будто бы этот юноша до 18 лет не имел никаких психических симптомов, попросту неверно: снижение успеваемости, депрессия, нарастающая аутизация наблюдались у него задолго до манифестного психоза [Moncrieff, 2013]. П. Янссен также указывал, что острое начало шизофрении без каких-либо предвестников вовсе не является редкостью и свидетельствует скорее не против диагноза как такового, а в пользу более благоприятного прогноза (что подтверждают, в частности, 7-летняя ремиссия и успешная социализация больного на поддерживающей терапии АП), а также что предвестники и продромальные симптомы часто остаются не замеченными врачами и родственниками (так было и в случае этого юноши) [Moncrieff, 2013]. Важно отметить, что даже антипсихиатры, несмотря на остроту

разногласий, относились к П. Янссену и его работе с огромным уважением [Moncrieff, 2013].

На протяжении многих десятилетий галоперидол наряду с хлорпромазином оставался одним из самых часто назначаемых и применяемых при шизофрении АП. Не потерял своего значения в психиатрии галоперидол и сегодня. Более того, он до сих пор часто служит своеобразным эталоном во множестве исследований, сравнивающих влияние АП на продуктивную симптоматику шизофрении [Fatemi, Clayton, 2016].

Научное значение открытия П. Янссеном и Б. Хермансом галоперидола не ограничивается тем, что ими был синтезирован новый, более высокопотентный и эффективный АП, который было удобнее применять, потому что он обладал меньшей седативностью, меньше вызывал ортостатическую гипотензию и тахикардию и не требовал по этой причине постепенного наращивания дозы, как хлорпромазин и его алифатические аналоги (его можно было сразу применять в полных дозах). Дело в том, что хлорпромазин был недостаточно специфичен и связывался со множеством рецепторных мишеней, среди которых были не только D_2-рецепторы, но и альфа-1 и альфа-2 адренорецепторы, и М-холинорецепторы, и H_1-гистаминовые рецепторы, и многие подтипы серотониновых рецепторов. Это не только обусловливало широкий спектр различных ПЭ хлорпромазина (седация, гипотензия, запоры и др.), но и затрудняло ученым и клиницистам понимание того, какими же именно рецепторными взаимодействиями вызвано его лечебное действие при психозах. Долгое время популярной была теория, что терапевтический эффект хлорпромазина обусловлен его «способностью разрывать различные синаптические связи, независимо от их медиатора» [Вотчал, 1963]. Появление же галоперидола, препарата, гораздо более специфичного по отношению к D_2-рецепторам и при этом гораздо более сильного как АП, послужило основой для зарождения «дофаминовой гипотезы шизофрении» в 1960-х годах [Вотчал, 1963], которая окончательно оформилась в 1970-е [Moncrieff, 2013; Fatemi, Clayton, 2016].

Галоперидол применялся и до сих пор широко применяется не только при шизофрении. Так, было показано, что антиманиакальный эффект лития, открытый Джоном Кейдом, сильно потенцируется галоперидолом, и на долгие десятилетия комбинация этих двух препаратов стала одним из «золотых стандартов» при купировании острых маниакальных состояний [Fatemi, Clayton, 2016]. Через некоторое время было также показано, что галоперидол в малых дозах

сильнее связывается с пресинаптическими, чем с постсинаптическими D_2-рецепторами (в отличие, например, от хлорпромазина) и способен вместо оглушенности и седации вызывать продофаминергическое, активирующее, растормаживающее действие (позже оказалось, что трифлуоперазин и перфеназин в этом отношении еще лучше, но это было позже). Было установлено, что галоперидол в малых дозах способен потенцировать антидепрессивное действие ТЦА, особенно амитриптилина, и повышать их концентрации в крови. Это привело к тому, что комбинация амитриптилина с галоперидолом наряду с комбинацией амитриптилина с перфеназином на долгие десятилетия стала одной из любимых схем лечения у психиатров при эндогенных депрессиях, особенно психотических формах. Эта комбинация была настолько популярной, что на Западе даже выпускали комбинированные таблетки амитриптилина с галоперидолом с разным соотношением компонентов (например, 25 мг амитриптилина с 0,5 или 1 мг галоперидола в каждой таблетке) [Stahl, Muntner, 2013; Fatemi, Clayton, 2016]. А еще оказалось, что галоперидол сильно потенцирует антиобсессивное действие кломипрамина при ОКР, и опять-таки на долгие десятилетия комбинация кломипрамина с галоперидолом стала «золотым стандартом» лечения наиболее тяжелых форм данного расстройства [Stahl, Muntner, 2013; Fatemi, Clayton, 2016]. Кроме того, сильное противорвотное действие галоперидола, его низкая токсичность, предсказуемая фармакокинетика, отсутствие у него клинически значимой эмбрио- и фетотоксичности привели к тому, что препарат в малых дозах стали широко применять в качестве противорвотного при токсикозе у беременных, а также при тошноте и рвоте разного другого происхождения. В этом качестве галоперидол применяется до сих пор, так как в силу его «почтенного возраста» его безопасность для плода установлена лучше, чем безопасность любого другого существующего на рынке противорвотного средства [Stahl, Muntner, 2013; Fatemi, Clayton, 2016].

Вслед за успехом галоперидола П. Янссен и его команда разработали еще несколько бутирофеноновых АП, также получивших широкое клиническое признание и успех, в том числе бромперидол, бенперидол, трифлуперидол (триседил, особенно успешный при острой кататонии), мелперон (сравнительно мягкий, «малый» АП, один из немногих бутирофенонов, достаточно широко применявшихся при неврозах, а не только при психозах). Затем они разработали дроперидол (дегидробензперидол), до настоящего времени удерживающий почетное звание самого мощного из доступных в медицине

антагонистов D_2-рецепторов (в апоморфиновом тесте дроперидол в 800 (!) раз активнее хлорпромазина, в то время как трифлуперидол и тиопроперазин — в 150 раз, а галоперидол — всего в 50 раз). Дроперидол является единственным АП, способным в клинически применяемых дозах у человека вызывать не просто седацию и ЭПС, но состояние полнейшей прострации и каталепсии (аналогичное каталепсии у животных при использовании высоких доз АП). В этом качестве он снискал заслуженную любовь анестезиологов, применявших его и в составе премедикации, и в качестве компонента нейролептаналгезии (вида общей анестезии без полного выключения сознания), и в малых дозах в качестве противорвотного. Дроперидол порой используется и в психиатрии для быстрого купирования острого психомоторного возбуждения и острых психозов, а кратковременность его действия позволяет применять его в ситуациях, когда АП с большим $T_{1/2}$ может затруднить в дальнейшем постановку диагноза [Lewi, Smith, 2007; Fatemi, Clayton, 2016].

Научные заслуги П. Янссена и его команды не ограничиваются открытием галоперидола и других бутирофеноновых АП. Впоследствии его сотрудниками под его непосредственным руководством был синтезирован пимозид (орап), один из первых дифенилбутилпиперидиновых АП, причем ими было показано, что способность пимозида наряду с блокадой D_2-рецепторов также блокировать кальциевые каналы не только может приводить к развитию сердечных аритмий (что нежелательно), но и вносит вклад в его антипсихотический эффект, а это позволяет пимозиду проявлять его в меньших дозах, чем дозы, дающие 70% блокаду D_2-рецепторов стриатума и выраженные ЭПС. Пимозид предвосхитил последующее появление ААП и был одним из первых препаратов этой группы, для которых было описано специфическое «социализирующее», растормаживающее, активирующее действие, уменьшение негативной симптоматики [Stahl, Muntner, 2013; Fatemi, Clayton, 2016].

Позже под руководством П. Янссена его сотрудники синтезировали рисперидон (рисполепт), первый бензизоксазоловый ААП, открывший эру широкого применения ААП в психиатрии и показавший принципиальную возможность получения мощного антипсихотического эффекта без выраженного ЭПС, а также возможность расширения спектра действия АП на негативные, когнитивные и депрессивные расстройства [Stahl, Muntner, 2013; Fatemi, Clayton, 2016]. Клозапин был известен до этого, но его выраженные ПЭ, в особенности 1–2% риск смертельно опасного агранулоцитоза, препятствовали

его широкому применению и заставляли считать его препаратом глубокого резерва для наиболее резистентных случаев шизофрении. Так что первым «настоящим» ААП, получившим широкое распространение, заслуженно следует считать изобретенный П. Янссеном и его сотрудниками рисперидон. Затем ими была создана его пролонгированная форма (рисполепт-конста), а также выпущен в виде отдельного лекарства его активный метаболит с усовершенствованными фармакокинетическими свойствами (более длительным $T_{1/2}$ и более пологой кривой нарастания концентрации в крови после приема, что сглаживает ЭПС на пике концентрации) и улучшенным рецепторным профилем, меньше вызывающий ЭПС, гиперпролактинемию, гипотензию и седацию, — гидроксирисперидон, или палиперидон (инвега), и его пролонгированная форма, палиперидона пальмитат (ксеплион и тревикта) [Awouters, Lewi, 2007; Stahl, Muntner, 2013; Fatemi, Clayton, 2016].

Помимо АП команда П. Янссена синтезировала множество других весьма успешных и широко применяемых в клинической практике лекарств, в частности фентанил и его производные, оказавшиеся высокоэффективными анальгетиками, используемыми в анестезиологии и для обезболивания при злокачественных новообразованиях (фентаниловый пластырь), этомидат, оказавшийся успешным анестетиком (кстати, снижающим судорожный порог, что удобно для его применения при ЭСТ), антидиарейный препарат дифеноксилат (ломотил), который даже был включен в аптечку американских космонавтов во время программы «Аполлон», и многие другие. В 1985 г. «Janssen Pharmaceutica» стала первой западной фармацевтической компанией, создавшей фармацевтический завод в коммунистической Китайской Народной Республике, а в 1995 г. П. Янссен вместе с Полом Льюи основал исследовательский центр молекулярной фармакологии, где он и его команда используют суперкомпьютеры для поиска и отбора молекул, способных служить кандидатами для испытаний лекарств от СПИДа [Drug Design, 2011].

Сам П. Янссен и ученые руководимой им «Janssen Pharmaceutica» открыли и зарегистрировали более 80 новых лекарственных средств. Четыре из открытых П. Янссеном соединений входят в перечень основных жизненно важных лекарственных средств ВОЗ; это абсолютный мировой рекорд. Большинство лекарств, которые создали П. Янссен и его команда, используются в медицине (хотя среди разработок его команды есть и ветеринарные препараты). Разработанные «Janssen Pharmaceutica» лекарства применяются для

лечения грибковых заболеваний, глистных инвазий, психических и сердечно-сосудистых заболеваний, аллергий, расстройств желудочно-кишечного тракта, для общей анестезии и обезболивания [Drug Design, 2011].

За свою научную деятельность П. Янссен был удостоен более чем 80 различных наград, среди которых престижная премия Шееле по химии и фармакологии, 22 почетных доктората и профессората различных университетов. В 1990 г. король Бельгии Болдуин I пожаловал П. Янссену почетное дворянство и титул барона. В 1992 г. он стал почетным профессором Университета Павии и был номинирован этим университетом на звание Нобелевского лауреата за открытие галоперидола, но по не вполне ясным причинам не вошел в окончательный шорт-лист номинантов, и его кандидатура не рассматривалась Нобелевским комитетом [Drug Design, 2011].

П. Янссен умер от сердечного приступа в Риме 11 ноября 2003 г. в возрасте 77 лет во время празднования 400-летия со дня основания Понтификальной академии наук Ватикана, членом которой он был с 1990 г. После него остались вдова, Дора Артс Янссен, двое сыновей, три дочери и тринадцать внуков. Некоторые из детей П. Янссена также выбрали медицину, продолжив дело отца [Drug Design, 2011].

Литература

1. Вотчал Б.Е. Очерки клинической фармакологии. М.: Государственное издательство медицинской литературы, 1963.
2. Пол Янссен: жизненный путь ученого и основателя всемирно известной корпорации // Дневник психиатра. 2013. № 2. С. 15–17.
3. Awouters F.H., Lewi P.J. Forty years of antipsychotic Drug research — from haloperidol to paliperidone — with Dr. Paul Janssen // Arzneimittelforschung. 2007. Vol. 57. No. 10. P. 625–632.
4. Burks R. Interview. The story of haloperidol discovery in schizophrenia. Available at: http://www.rsc.org/chemistryworld/2016/05/haldol-haloperidol-schizophrenia-podcast (accessed: 18.06.2016).
5. Drug Design with Dr. Paul Janssen. Narrated by Paul Lewi, former collaborator of Dr. Paul Janssen. 2011. Available at: http://www.datascope.be/Drug%20Design/English.pdf (accessed: 18.06.2016).
6. Fatemi S.H., Clayton P.J. The medical basis of psychiatry. Springer, 2016.
7. Lewi P.J., Smith A. Successful pharmaceutical discovery: Paul Janssen's concept of drug research // R&D Management. 2007. Vol. 37. No. 4. P. 355–362.

8. Moncrieff J. The bitterest pills: The troubling story of antipsychotic drugs. New York: Palgrave Macmillan, 2013.
9. Oransky I. Paul Janssen. Obituary // Lancet. 2004. Vol. 363. P. 251.
10. Stahl S.M., Muntner N. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications. Cambridge: Cambridge University Press, 2013.
11. Stanley T.H., Egan T.D., Van Aken H. A tribute to Dr. Paul A.J. Janssen: Entrepreneur extraordinaire, innovative scientist, and significant contributor to anesthesiology // International Anesthesia Research Society. 2008. Vol. 106. No. 2. P. 451–461.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность своим семьям, с которыми они уменьшили общение на время написания этой работы и в какой-то мере отошли от домашних дел. Мы также хотим выразить благодарность всем нашим учителям в области психиатрии, которые привили нам интерес и любовь к этой увлекательнейшей науке и к ее истории. Отдельная благодарность А.И. Нельсону за помощь при работе над черновиком книги.

Р.А. Беккер, Ю.В. Быков, П.В. Морозов

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААП — атипичный антипсихотик
АД — антидепрессант
АКТ — атропинокоматозная терапия
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АП — антипсихотик
АПА — Американская психиатрическая ассоциация
АСТ — аспартатаминотрансфераза
БАР — биполярное аффективное расстройство
ВВС — Военно-воздушные силы
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВПА — Всемирная психиатрическая ассоциация
ГИНК — гидразид изоникотиновой кислоты
ГМ — головной мозг
ГЦА — гетероциклический антидепрессант
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
ЗНС — злокачественный нейролептический синдром
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИБТ — интенсивная биологическая терапия
ИКТ — инсулинокоматозная терапия
ИМАО — ингибиторы моноаминоксидазы
КН — когнитивные нарушения
КСТ — коразоловая судорожная терапия
ЛСД —диэтиламид d-лизергиновой кислоты
МДП — маниакально-депрессивный психоз
МКБ — Международная классификация болезней
НС — нервная система
НСДАП — Национал-социалистическая немецкая рабочая партия
ОКР — обсессивно-компульсивное расстройство
ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПА — паническая атака
ПД — поздняя дискинезия
ПР — паническое расстройство
ПС — психостимуляторы

ПФТ — психофармакотерапия
ПЭ — побочный эффект
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
РАС — расстройства аутистического спектра
РДА — ранний детский аутизм
РДР — рекуррентное депрессивное расстройство
РКИ — рандомизированное контролируемое исследование
РЛ — расстройство личности
СД — сахарный диабет
СИОЗН — селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина
СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СИОЗСН — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
СРК — синдром раздраженного кишечника
ССС — сердечно-сосудистая система
ТАП — типичный антипсихотик
ТРД — терапевтически резистентные депрессии
ТРШ — терапевтически резистентная шизофрения
ТЦА — трициклические антидепрессанты
фМРТ — функциональная магнитно-резонансная томография
ЦНС — центральная нервная система
ШАР — шизоаффективное расстройство
ЧМТ — черепно-мозговая травма
ЭПС — экстрапирамидный синдром
ЭСТ — электросудорожная терапия
CINP — Международная коллегия нейропсихофармакологии
FDA — Food and Drug Administration
NIMH — Американский национальный институт психического здоровья

СОДЕРЖАНИЕ

Беккер Р.А., Быков Ю.В., Морозов П.В.

Выдающиеся психиатры
XX века

Выпускающий редактор *Е. Пучкова*
Редактор *Е. Малеванная*
Корректоры *Е. Малеванная, О. Наренкова*
Компьютерная верстка *С. Новиков*

Подписано в печать 12.11.2018. Формат 60×90/16
Усл. печ. л. 16. Тираж 1000 экз. Заказ

«Издательский дом „Городец“»
105082, Москва, Переведеновский пер., д. 17, к. 1
www.gorodets.ru, e-mail: info@gorodets.ru,
тел.: +7 (985) 8000 366

В данном издании представлены те исследователи, чьи биографии менее знакомы отечественным психиатрам, хотя их фамилии всегда были на слуху.

Книга адресована в первую очередь молодым врачам-психиатрам: они, безусловно, должны знать жизнеописания ученых из разных стран, которых объединяли два важнейших качества — любовь к профессии и преданность науке. Для удобства читателей биографии расположены в алфавитном порядке.

ISBN: 9785907085077
9 785907 085077